

1/5/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2002 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

010181570

WPI Acc No: 1995-082823/ 199512

XRAM Acc No: C95-037268

Ubidecarenone microparticle and nanoparticle formulation - provides improved bio-availability and drug carrier system for incorporated active agents, esp. for intravenous admin.

Patent Assignee: WESTESEN K (WEST-I); SIEKMANN B (SIEK-I); KNOLL AG (KNOL)

Inventor: SIEKMANN B; WESTESEN K

Number of Countries: 057 Number of Patents: 009

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 4327063	A1	19950216	DE 4327063	A	19930812	199512 B
WO 9505164	A1	19950223	WO 94SE728	A	19940809	199513
AU 9473926	A	19950314	AU 9473926	A	19940809	199525
EP 711151	A1	19960515	EP 94923855	A	19940809	199624
			WO 94SE728	A	19940809	
JP 9502963	W	19970325	WO 94SE728	A	19940809	199722
			JP 95506899	A	19940809	
EP 711151	B1	20000503	EP 94923855	A	19940809	200026
			WO 94SE728	A	19940809	
DE 69424288	E	20000608	DE 624288	A	19940809	200034
			EP 94923855	A	19940809	
			WO 94SE728	A	19940809	
ES 2145146	T3	20000701	EP 94923855	A	19940809	200036
US 6197349	B1	20010306	WO 94SE728	A	19940809	200115
			US 96591582	A	19960207	
			US 97968899	A	19971106	

Priority Applications (No Type Date): DE 4327063 A 19930812

Cited Patents: 5.Jnl.Ref; DE 3524788; JP 61068412

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

DE 4327063 A1 20 C07C-050/28

WO 9505164 A1 E 48 A61K-009/14

Designated States (National): AM AT AU BB BG BR BY CA CH CN CZ DE DK ES FI GB GE HU JP KE KG KP KR KZ LK LT LU LV MD MG MN MW NL NO NZ PL PT RO RU SD SE SI SK TJ TT UA US UZ VN

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT KE LU MC MW NL OA PT SD SE

AU 9473926 A A61K-009/14 Based on patent WO 9505164

EP 711151 A1 E A61K-009/14 Based on patent WO 9505164

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE

JP 9502963 W 73 A61K-009/00 Based on patent WO 9505164

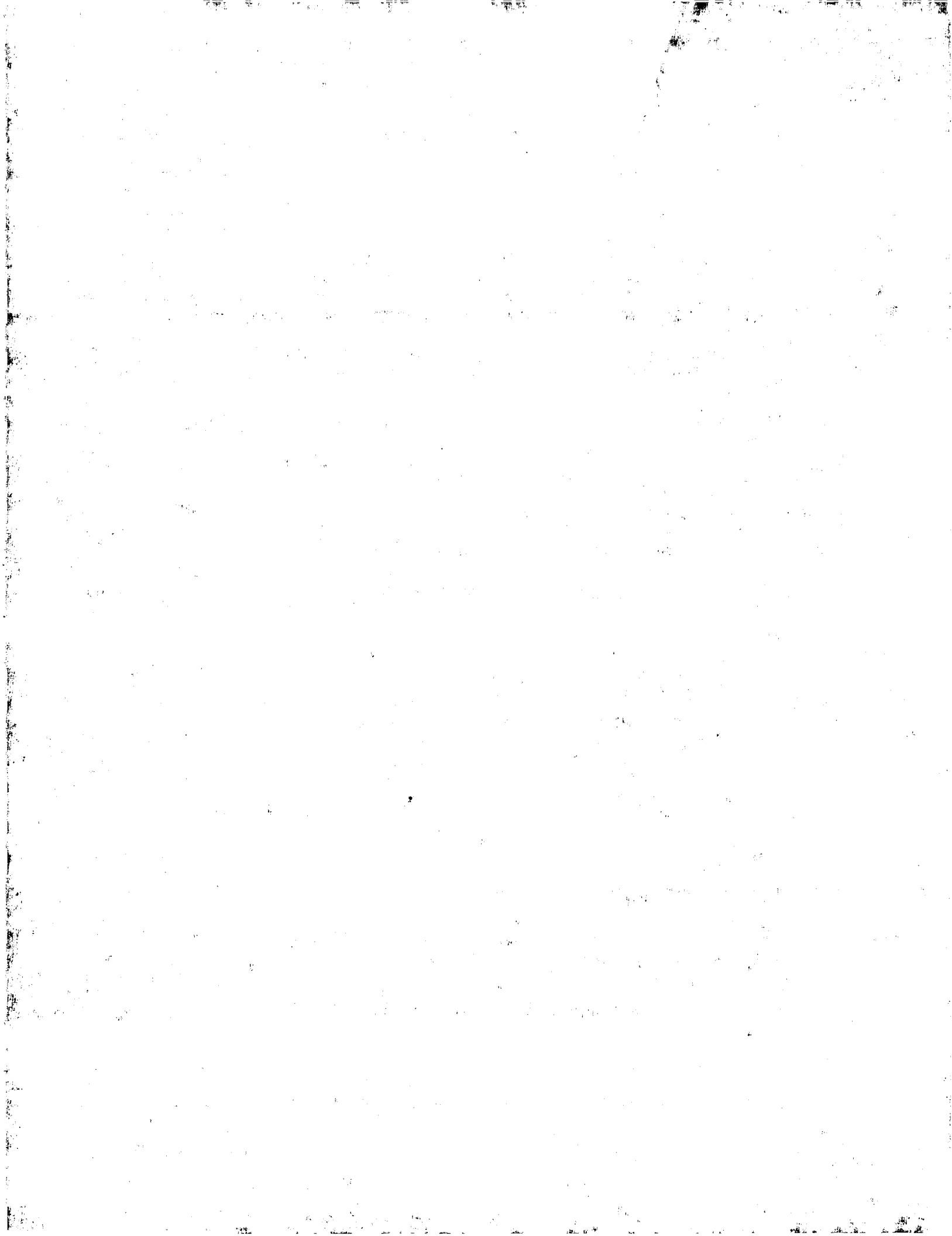
EP 711151 B1 E A61K-009/14 Based on patent WO 9505164

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE

DE 69424288 E A61K-009/14 Based on patent EP 711151

Based on patent WO 9505164

ES 2145146 T3 A61K-009/14 Based on patent EP 711151



Abstract (Basic): DE 4327063 A

Ubidecarenone (coenzyme Q10) particles which have a diameter of 10 nm to 10 mu and which are amorphous at room temp. (20 deg. C) are claimed.

Particles are suitably stabilised using one or more opt. hydrogenated phospholipids, (glyco)sphingolipids, cholanic acid salts, sterols, satd. or unsatd. fatty acids and fatty alcohols as well as their resp. salts, ethoxylated derivs. and ethers and esters (including those derived from sugars), opt. ethoxylated sorbitan esters and ethers, partial fatty acid glycerides, synthetic biocompatible polymers (e.g. block polymers of polyethylene- and polypropylene oxides), amino acids, polypeptides, proteins and peptisators.

USE - Particles are used for the parenteral, oral, peroral, rectal, nasal, pulmonary, ocular and topical admin. of ubidecarenone or other active agents in pharmaceutical, dietetic, food, cosmetic and veterinary formulations. The particles may also act as a drug carrier system for active agents which are dissolved, dispersed or solubilised in the particles or adsorbed on their surface. They are esp. suitable for i.v. admin. of agents which are difficultly soluble in water, highly lipophilic and/or have low bioavailability. Such agents include antibiotics, e.g. fosfomycin, antihypertotics, e.g. minoxidil, antiphotonics, e.g. dihydro-ergotamine, antimycotics, e.g. ketoconazole, antiinflammatories, e.g. indomethacin, antivirals, e.g. acyclovir, ACE inhibitors, e.g. captopril, beta-blockers, e.g. propanolol, bronchodilators, e.g. ipratropium bromide, Ca antagonists, e.g. diltiazem, cardiac glycosides, e.g. digitoxin, cephalosporins, e.g. ceftizoxime, cytostatics, e.g. cyclophosphamide, hypnotics and sedatives, e.g. flurazepam, psycho-pharmaceuticals, e.g. oxazepam, steroid hormones, e.g. cortisone, vasodilators, e.g. molsidomine, cerebral vasodilators, e.g. dihydro-ergotoxin, and fat-soluble vitamins.

ADVANTAGE - Compared with prior art formulations, the particles provide improved ubidecarenone dosage forms, esp. for i.v. admin., which increase its bio-availability and enable its controlled distribution in the body. When used as a drug carrier system, the particles avoid disadvantages of conventional systems such as liposomes and fatty emulsions, e.g. embolism formation following i.v. admin. Further, the particles are also simple, safe and economical to produce.

Dwg.0/10

Title Terms: UBIDECARENONE; MICROPARTICLES; FORMULATION; IMPROVE; BIO; AVAILABLE; DRUG; CARRY; SYSTEM; INCORPORATE; ACTIVE; AGENT; INTRAVENOUS;

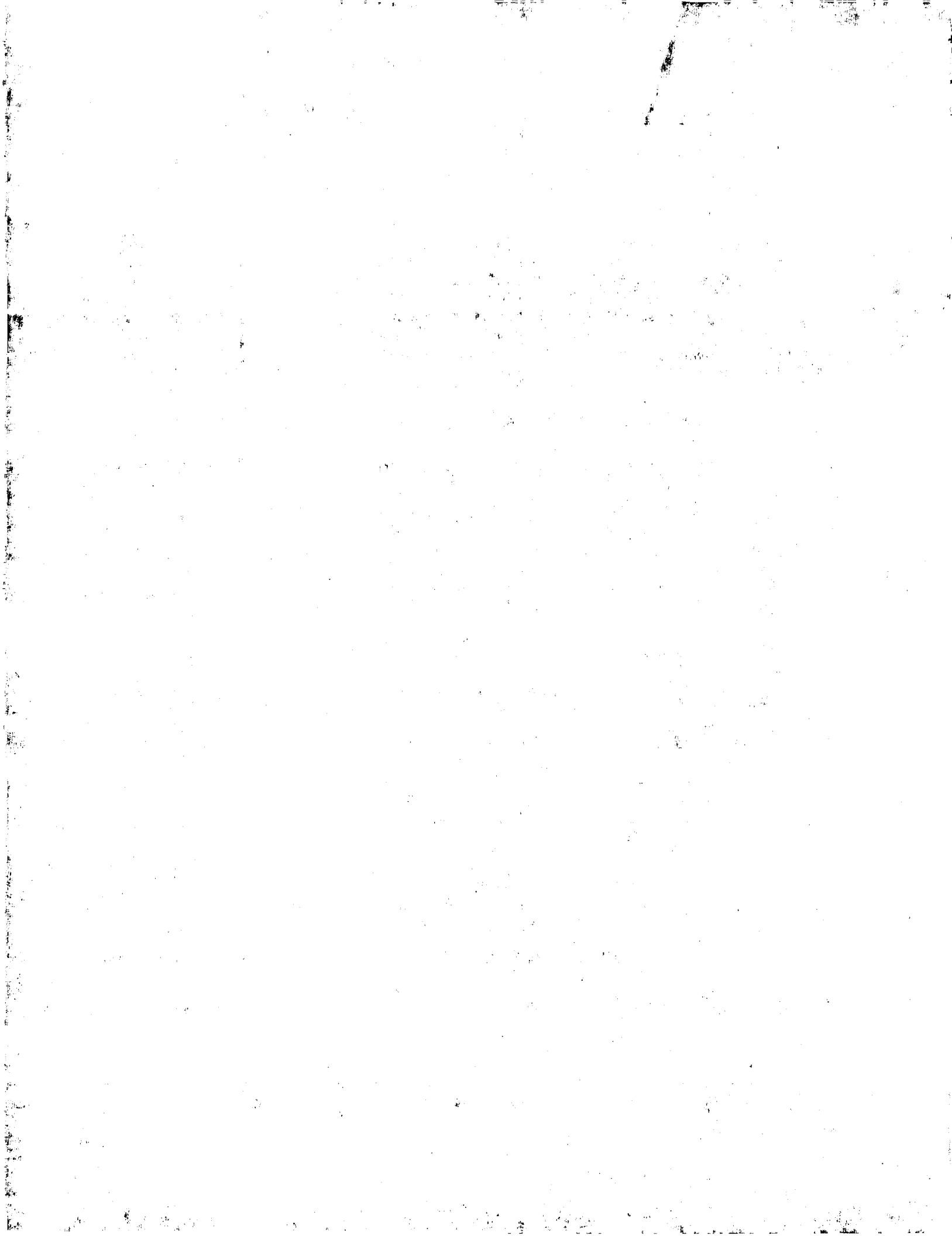
ADMINISTER

Index Terms/Additional Words: COENZYME-Q

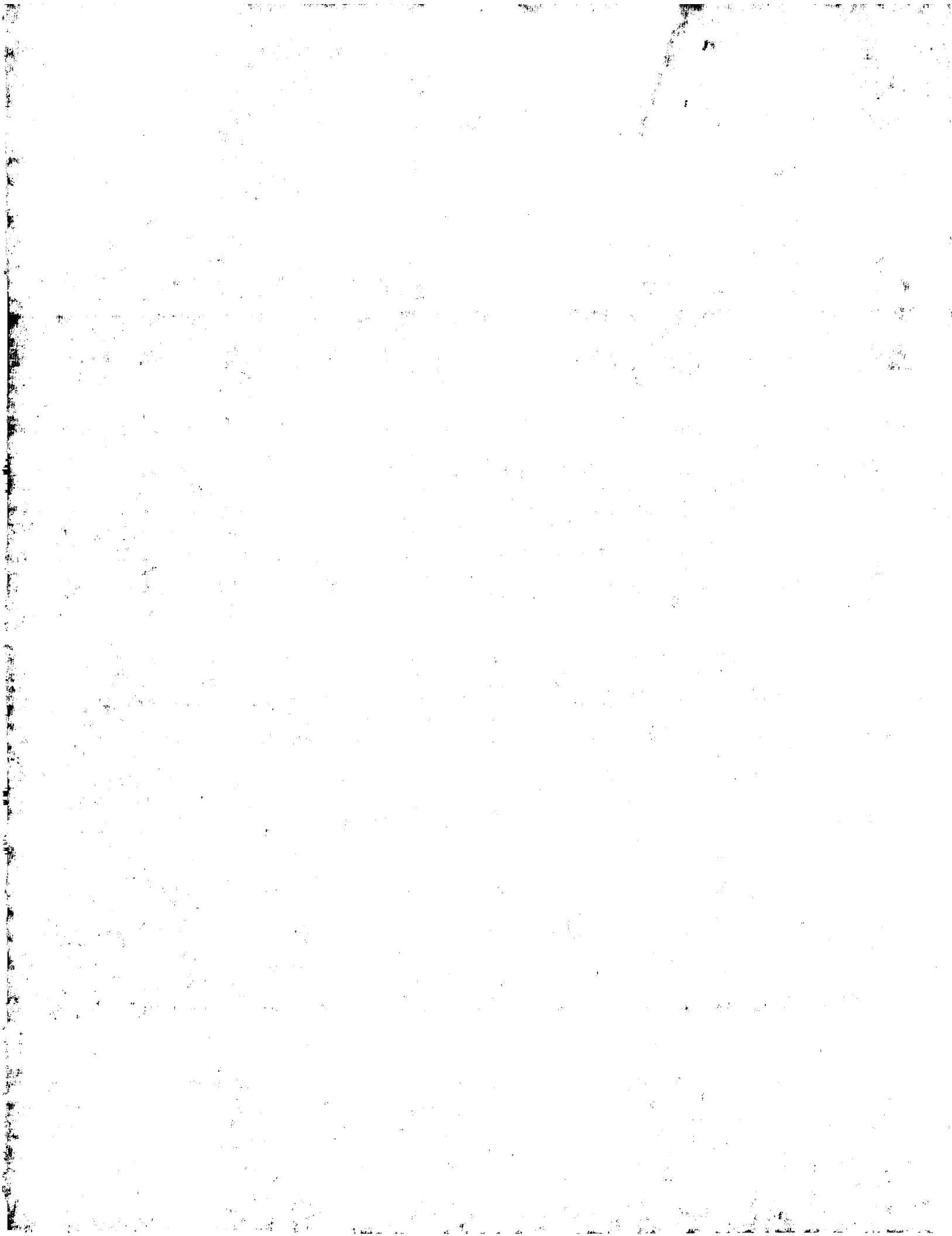
Derwent Class: A96; B05; B07; C03; C07; D13; D21; P73

International Patent Class (Main): A61K-009/00; A61K-009/14; A61K-009/50; C07C-050/28

International Patent Class (Additional): A01N-025/12; A01N-033/18; A01N-043/30; A01N-053/08; A01N-057/14; A01N-057/26; A61K-009/12; A61K-009/51; A61K-031/12; A61K-031/19; A61K-031/215; A61K-031/23; A61K-031/56; A61K-031/59; A61K-047/30; B01F-003/00; B01F-017/00; B01J-013/02; B32B-005/16; C07C-046/10; C07C-050/06



File Segment: CPI; EngPI



(5) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND

DEUTSCHES
PATENTAMT

(12) **Offenlegungsschrift**
DE 43 27 063 A 1

(5) Int. Cl. 6:

C 07 C 50/28

A 61 K 31/12

C 07 C 50/06

C 07 C 46/10

A 61 K 9/51

B 01 F 17/00

B 01 F 3/00

// A23L 1/29, B01J

13/02, B01F 17/14,

17/34, 17/38, 17/42,

17/56, 17/52, 17/28,

17/30

(71) Anmelder:

Westesen, Kirsten, Dr., 38154 Königslutter, DE;
Siekmann, Britta, 38106 Braunschweig, DE

(72) Erfinder:

gleich Anmelder

(54) Ubidecarenon-Partikel mit modifizierten physikochemischen Eigenschaften

(57) Die Erfindung betrifft Partikel aus Ubidecarenon, die einen Durchmesser von 10 nm bis 10 µm aufweisen, ihre Dispersion in einem wässrigen Medium, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung. Die mittlere Teilchengröße der Ubidecarenon-Partikel liegt überwiegend im Bereich von 10 bis 1000 nm, insbesondere von 30 bis 300 nm. Die Ubidecarenon-Partikel befinden sich bei Raumtemperatur in einem amorphen, vorzugsweise flüssigen, Zustand. Die Oberflächen der Ubidecarenon-Partikel können durch Adsorption oder Einlagerung grenzflächenaktiver Substanzen modifiziert werden. Der amorphe Zustand, die modifizierte Teilchenoberfläche und die geringe Teilchengröße (große spezifische Oberfläche) sind Eigenschaften, die zu einer verbesserten Bioverfügbarkeit von Ubidecarenon führen. Durch die Teilchengröße im Nanometerbereich ist darüber hinaus die direkte intravenöse Verabreichung der Ubidecarenon-Partikel möglich. Die Ubidecarenon-Partikel können durch Einarbeitung von Wirkstoffen als Arzneistoffträgersystem, vor allem für die intravenöse Applikation schwer wasserlöslicher Substanzen, verwendet werden. Die Herstellung der Ubidecarenon-Partikel erfolgt durch einen Schmelzumulgierprozeß.

DE 43 27 063 A 1

DE 43 27 063 A 1

Beschreibung

Ubidecarenon (Coenzym Q₁₀) ist ein bei Raumtemperatur fester, kristalliner Wirkstoff. Gegenstand der Erfindung sind eine untenstehend näher beschriebene nanopartikuläre Applikationsform aus Ubidecarenon, ihre Dispersion in einem wässrigen Medium, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung. Die Partikel der vorliegenden Erfindung sind zur Applikation des Wirkstoffes Ubidecarenon sowie als Trägersystem für andere Wirkstoffe geeignet und können parenteral, peroral, nasal, pulmonal, okular und dermal appliziert werden.

Feste Wirksubstanzen werden im allgemeinen durch Verreiben und Mahlen zerkleinert, wobei gewöhnlich Partikel mit einer Größe von einigen Millimetern bis hinunter zu wenigen Mikrometern entstehen. Eine weitere Reduzierung der Partikelgröße auf den Nanometerbereich ist mit diesen Methoden — falls überhaupt möglich — sehr aufwendig, kostenintensiv und meist wenig effizient. Darüberhinaus bringt die Zerkleinerung fester Substanzen zu mikronisierten Pulvern schwierige Probleme in der Handhabung mit sich, da die extrem feinpartikulären Trockenprodukte zu Staubexplosionen führen können. Auch kann es zur Cross-Kontamination in den Verarbeitungsstätten kommen. Für Personal, das einer möglichen Inhalation biologisch aktiver, feinstaubiger Substanzen ausgesetzt ist, besteht ein erhöhtes Gesundheitsrisiko.

Für bestimmte Anwendungszwecke besteht jedoch eine offensichtliche Notwendigkeit, die Partikelgröße bis in den Nanometerbereich zu verringern. So stellt die Partikelgröße beispielsweise einen wichtigen Faktor für die parenterale, und hier vor allem für die intravenöse Verabreichung von Arzneimitteln dar. Lipophile Arzneistoffe können aufgrund ihrer schlechten Wasserlöslichkeit häufig nicht als wässrige Lösung formuliert werden. Da der Durchmesser der kleinsten Blutgefäße nur wenige Mikrometer beträgt, würde die intravenöse Verabreichung größerer Partikel zu einer kapillaren Verstopfung und somit zur Unterbrechung des Blutstromes führen. Die intravenöse Verabreichung schlecht wasserlöslicher Arzneistoffe als Suspension von Partikeln, die größer als der Kapillardurchmesser sind, ist deshalb wegen des damit verbundenen Embolierisikos nicht möglich.

Es gibt bisher prinzipiell nur zwei Wege, derartige Arzneistoffe intravenös zu verabreichen. Zum einen kann der Wirkstoff mit Hilfe von Lösungsvermittlern wie z. B. Tensiden und organischen Lösungsmitteln solubilisiert werden. Obwohl der Zusatz derartiger Stoffe zu einer wässrigen Lösung die Arzneistofflöslichkeit u. U. in einem Umfang zu erhöhen vermag, daß therapeutische Dosen erzielt werden können, weisen diese Systeme zahlreiche Nachteile auf. Die intravenöse Verabreichung von organischen oder alkoholischen Lösungsmitteln ist oftmals mit Schmerzen und lokaler Thrombophlebitis an der Injektionsstelle verbunden, während die Verwendung hoher Tensidkonzentrationen aufgrund der hohen Inzidenz anaphylaktoider Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock nicht empfehlenswert ist.

Die zweite Möglichkeit besteht in der Einarbeitung des schlecht wasserlöslichen Wirkstoffes in ein kolloidales Arzneistoffträgersystem. Zu den kolloidalen Arzneistoffträgern (Drug Carrier Systems) gehören beispielsweise Mikro- und Nanopartikel und -kapseln, Liposomen, Fettemulsionen und Lipidpellets. Diese Drug Car-

rier sind Vehikel von kolloidaler Größe, d. h. mit einer Teilchengröße im Nanometerbereich, in die der Arzneistoff eingearbeitet ist. Aufgrund ihrer Oberflächenbeschaffenheit sind diese Vehikel in wäßrigem Medium leicht dispergierbar. Da ihre Größe, mit Ausnahme der Mikropartikel und -kapseln, unter 1 µm liegt, sind sie für die intravenöse Verabreichung geeignet.

Mikro- und Nanopartikel bestehen aus einer festen Polymermatrix. Bei Mikro- und Nanokapseln sind feste, halbfeste oder flüssige Phasen von filmbildenden Polymeren umhüllt. Die Teilchengröße liegt bei Mikropartikeln im Mikrometerbereich, bei Nanopartikeln im Nanometerbereich. Die Herstellung erfolgt im allgemeinen durch Emulsionspolymerisation und/oder durch Lösungsmittelverdampfung. Die bei diesen Techniken eingesetzten Hilfsstoffe, wie z. B. organische Lösungsmittel auf Chlorkohlenwasserstoffbasis, aldehydische Vernetzungsmittel und kanzerogene Monomere, wie z. B. Acrylamid, sind toxikologisch bedenklich. Da die Produkte oftmals nicht absolut rückstandsfrei von diesen toxischen Hilfsstoffen befreit werden können, ist beim Einsatz von Mikro- und Nanopartikeln mit unerwünschten toxikologischen Nebenwirkungen zu rechnen. In diesem Zusammenhang ist auch die biologische Verträglichkeit der verwendeten Polymere, wie beispielsweise Polylactide, Polylactid-Glycolide und Polyacrylcyanocrylate zu erwähnen. So weisen Polylactide und Polylactid-Glycolide den Nachteil auf, daß sie in vivo sehr langsam, d. h. über Wochen und Monate, abgebaut werden, was bei Mehrfachapplikationen zur Polymerakkumulation im Organismus mit möglicherweise toxischen Nebenwirkungen führen kann. Polyacrylcyanocrylate werden zwar schneller abgebaut, doch entsteht bei der Metabolisierung toxisches Formaldehyd. Mikropartikel sind darüberhinaus aufgrund ihrer Größe nicht zur intravenösen Applikation geeignet.

Fettemulsionen und Liposomen sind Arzneistoffträger zur parenteralen Applikation, die ausschließlich aus physiologischen Komponenten, wie z. B. Triglyceriden und Phospholipiden bestehen, so daß sie weitaus weniger zu toxikologischen Unverträglichkeitsreaktionen Anlaß geben als polymere Carrier. Dennoch sind auch diese Trägersysteme mit einigen Nachteilen behaftet.

Fettemulsionen zur parenteralen Anwendung sind Öl-in-Wasser-Emulsionen mit mittleren Teilchengrößen im Nanometerbereich. Die dispergierte Phase besteht meist aus pflanzlichen Ölen, wie z. B. Sojaöl und/oder mittelketigen Triglyceriden. Die nanopartikulären Öltröpfchen werden durch Emulgatoren stabilisiert, wobei hauptsächlich Phospholipide eingesetzt werden. Derartige arzneistofffreie Emulsionen, wie sie beispielsweise von Okamoto et al. (DE 29 38 807 A1) offen gelegt wurden, finden in der parenteralen Ernährung Anwendung. Bei arzneistoffhaltigen Emulsionen ist der Wirkstoff in der Ölphase gelöst oder dispergiert. Derartige Systeme werden u. a. von Benita und Levy (EP-A2-0 391 369) sowie von Davis und Washington (WO 91/02517) beschrieben. Aufgrund der hohen Diffusionsgeschwindigkeit der Arzneistoffe im Öl geben Fettemulsionen inkorporierte Arzneistoffe nach Applikation ins Blut relativ schnell frei. Das Öl selbst wird im Organismus innerhalb weniger Stunden vollständig zu toxikologisch unbedenklichen Produkten metabolisiert. Die hohe Mobilität des Wirkstoffes in der Ölphase bringt allerdings den Nachteil mit sich, daß die Arzneistoffmoleküle in die Emulgatorschicht hineindiffundieren können, was möglicherweise Instabilitäten der dispergierten Öltröpfchen bewirkt, so daß Koaleszenz, d. h. Zusammenfließen der

Tröpfchen zu größeren Partikeln auftreten kann.

Liposomen sind kugelförmige kolloidale Strukturen, bei denen eine wässrige flüssige Phase von einer oder mehreren Lipiddoppelschichten umgeben wird. Der Einsatz von Liposomen als potentielles Arzneistoffträgersystem ist in mehreren Patenten beschrieben worden, so u. a. durch Rahman und Cerny (US Pat. No. 3,993,754), Papahadjopoulos und Szoka (US Pat. No. 4,235,871) und Kelly (US Pat. No. 4,356,167). Zu den hauptsächlichen Nachteilen von herkömmlichen Liposomen gehören die geringe Lagerungsstabilität, die schlechte Reproduzierbarkeit der Herstellung, die geringe Wirkstoffbeladungskapazität sowie das sogenannte Drug Leakage, d. h. der Wirkstoffverlust durch Austritt des Arzneistoffes aus dem Carrier während der Lagerung und nach Applikation.

Von Speiser entwickelte Fett nanopellets (DE 34 21 468) zur peroralen Verabreichung von Wirkstoffen mit einer problematischen Bioverfügbarkeit stellen arzneistoffbeladene Fettpartikel dar, die bei Raumtemperatur fest sind. Die Partikel sind klein genug, um persorbiert zu werden. Persorption ist der Transport von intakten Partikeln durch die Darmschleimhaut in das Lymph- und Blutsystem. Die von Eldem et al. beschriebenen, prinzipiell ähnlich aufgebauten Lipidmikropellets (Eldem, T., Speiser, P. und Hincal, A., Pharm. Res., 8 (1991) 47–54) sind aufgrund ihrer Partikelgröße für eine intravenöse Anwendung nicht geeignet.

Neben der parenteralen Applizierbarkeit spielt die Partikelgröße auch eine wesentliche Rolle hinsichtlich der Aktivität des Retikuloendothelialen Systems (RES), dem zellulären Abwehrsystem des Organismus. Nach intravenöser Gabe kolloidalen Partikel werden diese in der Regel relativ schnell durch Zellen des RES aus dem Blutstrom entfernt, z. B. mittels Phagozytose durch Makrophagen. Die Geschwindigkeit dieser RES-vermittelten Abwehrreaktion ist u. a. abhängig von der Teilchengröße. Im allgemeinen werden größere Partikel schneller aus dem Blut entfernt als kleinere, so daß letztere eine längere Zirkulationszeit aufweisen und dadurch eine große Wahrscheinlichkeit besitzen, den inkorporierten Wirkstoff an seinen Wirkort zu transportieren. Darüberhinaus hängt die RES-Aktivität kolloidaler Partikel auch von den Oberflächeneigenschaften der Teilchen ab. Dadurch ist die Möglichkeit gegeben, Partikel durch Oberflächenmodifizierung der Erkennung durch das RES und somit der vorzeitigen Entfernung aus dem Blutstrom zu entziehen. Eine solche Umgehung des RES oder zumindest eine Verringerung der Partikelaufnahme durch das RES ist Voraussetzung für ein erfolgreiches Drug Targeting, d. h. der gezielte Transport eines Arzneistoffes an seinen Wirkort im Organismus.

Ein Partikel kolloidaler Größe kann den Blutstrom prinzipiell auf zwei verschiedenen Wegen verlassen. Zum einen ist dies möglich durch eine (rezeptorvermittelte) Aufnahme in Zellen durch den Vorgang der Phagozytose bzw. Pinozytose, wie es beispielsweise beim "Abfangen" von Fremdpartikeln durch Makrophagen des RES geschieht. Die zweite Möglichkeit besteht darin, daß die Partikel das Blutkompartiment durch sogenannte Fensterungen des Endotheliums verlassen. Diese Fensterungen finden sich beispielsweise in Leber, Milz und Knochenmark, aber auch in entzündeten Geweben. Die Durchmesser dieser Fensterungen betragen bis zu 150 nm. Ein Verlassen des Blutstroms durch derartige Fensterungen spielt eine Rolle für das Drug Targeting mittels parenteral verabreichter kolloidaler Carriersy-

steme zu extravasalen Kompartimenten.

Neben den bereits erwähnten Gesichtspunkten bezüglich der Toxizität und Stabilität kolloidaler Arzneistoffträger müssen bei der Formulierung eines Wirkstoffes zur parenteralen Applikation mittels kolloidalen Carriersysteme demnach auch die RES-Aktivität des verwendeten Trägers sowie ggf. ein beabsichtigter Drug Targeting Effekt berücksichtigt werden.

Formulierungsprobleme schlecht wasserlöslicher Arzneistoffe sind jedoch nicht allein auf den parenteralen Applikationsweg begrenzt. So ist darüberhinaus auch die perorale Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffes von seiner Löslichkeit im Gastrointestinaltrakt abhängig. In der Regel findet man, daß schlecht wasserlösliche Substanzen auch eine schlechte Bioverfügbarkeit aufweisen. Unter Bioverfügbarkeit versteht man die Geschwindigkeit und das Ausmaß, mit der der Wirkstoff in das Blutkompartiment aufgenommen wird oder am Wirkort vorliegt. Die Auflösungscharakteristik eines Wirkstoffes wird u. a. durch seine Partikelgröße, seine Benetzungsfähigkeit und bei kristallinen Stoffen auch durch die für die Überwindung der Gitterkräfte aufzubringende Energie beeinflußt. Die perorale Bioverfügbarkeit eines schlecht wasserlöslichen Arzneistoffes kann daher durch eine Reduzierung der Partikelgröße gesteigert werden. Da eine verringerte Teilchengröße zu einem Anstieg der spezifischen Oberfläche führt, nimmt die Auflösungsrate zu. Eine Erhöhung des Wirkstoffplasmaspiegels nach peroraler Verabreichung durch Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit mittels Mikronisierung des schwerlöslichen Arzneistoffes ist beispielsweise für Digoxin (Shaw, T.R.D., Carless, J.E., Europ. J. Clin. Pharmacol., 7 (1974) 269) und Griseofulvin (Atkinson, R.M., Bedford, C., Child, K.J., Tomich, E.G., Nature 193 (1962) 588) beschrieben worden. Bei mikronisierten Wirkstoffen können allerdings z. B. infolge Umhüllung mit Luft durch den Mahlvorgang Benetzungsprobleme entstehen. Da unpolare Oberflächen in wässrigen Medien nur schlecht benetzt werden, ist ein weiterer Ansatz zur Steigerung der Lösungsgeschwindigkeit einer schwerlöslichen Substanz die Hydrophilisierung der Partikeloberflächen. Die Bioverfügbarkeit eines schwerlöslichen Stoffes kann außerdem dadurch gesteigert werden, daß der Wirkstoff nicht in kristalliner, sondern in amorpher Form vorliegt. Amorphe Substanzen sind in der Regel besser löslich, da zu ihrer Auflösung keine Kristallgitterenergien überwunden werden müssen.

Ubidecarenon (Ubichinon, Coenzym Q₁₀, 6-Decaprenyl-2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-benzochinon) ist ein endogenes Coenzym. Im menschlichen Körper ist es in Mitochondrienmembranen lokalisiert und ist wesentlich am Elektronentransport in der Atmungskette beteiligt. Die reduzierte Form wirkt antioxidativ. Therapeutisch wird Ubidecarenon u. a. bei Herzmuskelkrankungen, koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und zur Herzinfarktprophylaxe eingesetzt (Folkers, K., Littarru, G.P. and Yamagami, T., Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q, Vol. 6, Elsevier 1991). Darüberhinaus findet die Substanz aufgrund ihrer allgemein zellprotektiven und energiebericstellenden Eigenschaften zunehmend Anwendung als Nahrungsergänzungsmittel zur täglichen prophylaktischen Zufuhr.

Die Substanz Ubidecarenon ist bei Raumtemperatur kristallin und besitzt einen Schmelzpunkt von 49°C (Ramasarma, T., Adv. Lipid Res., 6 (1968) 107). Ubidecarenon ist als gelb-oranges Pulver im Handel, das aus Kristallagglomeraten mit einer Teilchengröße von einigen Mikrometer bis in den Millimeterbereich besteht. Auf-

1984, pp. 131 – 142) beobachteten, daß die perorale Bioverfügbarkeit von festen Ubidecarenon-haltigen Arzneiformen, wie z. B. Tabletten und Granulate, mit der Auflösungsrate der Präparate korreliert. Auch Kanamori et al. (Yakuzaigaku, 45 (1985) 119 – 126) berichten, daß die Bioverfügbarkeit von Ubidecarenon von der Arzneiform abhängen scheint und in der Reihenfolge Weichgelatinekapsel, Granulat und Tablette abnimmt.

In der Patentliteratur sind diverse Formulierungen zur Erhöhung der peroralen Bioverfügbarkeit von Ubidecarenon zu finden. So beschreiben Taki und Takahira (EP 23349, 04.02.81), daß die Resorption von Ubidecarenon über die Lymphwege nach oraler Gabe der Substanz durch Koadministration mit höheren Fettsäuren und Monoglyceriden erhöht sei. Eine Steigerung der oralen Resorption von Ubidecarenon nach Verabreichung verkapselter öliger, teilweise auch tensidhaltiger Lösungen ist in verschiedenen Patenten erwähnt, wie z. B. in WO 8604503 A1 (14.08.86), JP 63188623 A2 (04.08.88), JP 62067019 A2 (26.03.87), JP 59148735 A2 (25.08.84) und JP 56012309 (06.02.81). Die Solubilisierung von Ubidecarenon in Mizellen ist beispielsweise in EP 522433 A1 (13.01.93), WO 8803019 A1 (05.05.88) und JP 59148718 A2 (25.08.84) beschrieben. Ueno et al. (Acta Pharm. Nord., 1 (1989) 99 – 104) berichten über eine Erhöhung der peroralen Bioverfügbarkeit von Ubidecarenon durch Einschluß der Substanz in p-Cyclodextrin-Komplexe. Eine derartige Formulierung wird auch in JP 56109590 A2 (31.08.81) beschrieben. Auch die Einarbeitung von Ubidecarenon in Emulsion soll die Resorption des Arzneistoffes aus dem Gastrointestinaltrakt erhöhen. Entsprechende Formulierungen sind beispielsweise von Yano et al. in EP 494654 A2 (15.07.92) aufgeführt.

Zur parenteralen, vor allem zur intravenösen Applikation muß Ubidecarenon in ein Trägersystem eingearbeitet werden, da es aufgrund der Lipophilie der Substanz nicht möglich ist, eine wäßrige Lösung für die direkte parenterale Gabe herzustellen. Aus der Patentliteratur sind vor allem Emulsions- und Liposomenformulierungen für die parenterale Gabe von Ubidecarenon bekannt. Lecithin-stabilisierte Sojaölemulsionen zur intravenösen Verabreichung von Ubidecarenon werden beispielsweise von Groke und Polzer (DE 35 24 788 A1, 22.01.87), von Sugio et al. (JP 62123113 A2, 04.06.87) sowie von Mizushima et al. (JP 60199814 A2, 09.10.85) beschrieben. In JP 63319046 A2 (27.12.88) sind mit Polysacchariden überzogene Sojaölemulsionsformulierungen offengelegt. Die Mengen an Ubidecarenon, die in Emulsionen eingearbeitet werden können, sind allerdings aufgrund der geringen Löslichkeit der Substanz in z. B. Sojaöl stark begrenzt.

Ubidecarenon-haltige Liposomen aus Eilecithin und Cholesterin werden in EP 69399 A2 (12.01.83) beschrieben. Polysaccharid-modifizierte Liposomen findet man beispielsweise in EP 94692 A1 (23.11.83), JP 60001124 A2 (07.01.85) und JP 63313727 A2 (21.12.88).

Einarbeitung in ein Trägersystem bedeutet jedoch, daß die Pharmakokinetik eines Arzneistoffes von der

Aufgrund des in I. 3 a g g g verhaltes läßt sich festhalten, daß Ubidecarenon eine Problemsubstanz für die Formulierung pharmazeutischer Darreichungsformen darstellt. Die Formulierung als feste Arzneiform zur oralen Anwendung ist mit einer geringen Bioverfügbarkeit verbunden, während eine parenterale Verabreichung der lipophilen Substanz bisher nur mittels einer Inkorporierung in Arzneistoffträgersysteme – mit allen damit verknüpften Nachteilen – möglich ist.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine gegenüber dem Stand der Technik verbesserte Darreichungsform für den lipophilen Wirkstoff Ubidecarenon zur Verfügung zu stellen,

- die neben einer enteralen, nasalen, pulmonalen, okularen und topischen Applikation auch eine parenterale, vor allem intravenöse, Verabreichung der Substanz unter Verzicht der Einarbeitung in ein kolloidales Trägersystem ermöglicht;
- die die perorale Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes erhöht;
- deren Verteilung im Körper nach parenteraler Gabe aufgrund der Möglichkeit zur Oberflächenmodifizierung kontrolliert werden kann;
- die potentiell als Carrier für andere lipophile Wirkstoffe einsetzbar ist.

Bei der Herstellung dieser Darreichungsform sollen ferner keine toxischen Hilfsstoffe, wie z. B. bestimmte organische Lösungsmittel wie chlorierte Kohlenwasserstoffe, benötigt werden. Ferner soll ein Verfahren zur Herstellung dieser Darreichungsform zur Verfügung gestellt werden, das ein Produkt liefert, das in einer leicht und sicher handhabbaren wäßrigen Dispersion vorliegt und zwecks Bereitstellung einer wasserfreien Lagerungsform lyophilisiert werden kann.

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird durch eine nanopartikuläre Darreichungsform gelöst, die Teilchen aus Ubidecarenon umfaßt, die einen Durchmesser von 10 bis 1000 nm, vorzugsweise von 30 bis 300 nm (bestimmt mittels Photonenkorrelationsspektroskopie) aufweisen und bei Raumtemperatur nicht kristallin, sondern vorzugsweise flüssig sind. Sie werden im folgenden als Ubidecarenon-Nanopartikel bezeichnet.

Bei den Ubidecarenon-Nanopartikeln, die Gegenstand dieser Erfindung sind, handelt es sich um bei Raumtemperatur flüssige, überwiegend runde Partikel aus Ubidecarenon mit einer Teilchengröße im Nanometerbereich. Die Ubidecarenon-Nanopartikel bestehen aus einem flüssigen Kern aus Ubidecarenon, der von einer ein- oder mehrschichtigen Hülle eines oder mehrerer, vorzugsweise physiologischer oder zumindest toxikologisch unbedenklicher Stabilisatoren umgeben ist. Durch die Auswahl der Stabilisatoren ist eine gezielte Modifizierung der Oberflächeneigenschaften der Teilchen möglich. Die Ubidecarenon-Nanopartikel können als feinpulveriges Lyophilisat mit hydrophilen Oberflächen oder in einem wäßrigen Medium dispergiert vor-

liegen und stellen dann eine Flüssig/Flüssig-Dispersion dar. Sie unterscheiden sich von herkömmlichen pharmazeutischen Ubidecarenon-Formulierungen hinsichtlich ihrer Struktur, ihrer physikochemischen Eigenschaften und ihrer Partikelgröße. Ubidecarenon-Nanopartikel können für die enterale, parenterale und topische Anwendung von Ubidecarenon sowie von anderen Substanzen, die sich in die Ubidecarenon-Nanopartikel einarbeiten lassen, angewendet werden.

Die erfundungsgemäßen Ubidecarenon-Nanopartikel können durch ein Schmelzemulgierverfahren auf folgende Weise hergestellt werden:

(1) Ubidecarenon wird geschmolzen.

(2) Der oder die Stabilisatoren (grenzflächenaktive Substanzen, Emulgatoren) werden in Abhängigkeit ihrer physikochemischen Eigenschaften entweder in der Ubidecarenon-Schmelze und/oder in der wäßrigen Phase gelöst oder dispergiert. Stabilisatoren können auch nach der Dispergierung zugefügt oder ausgetauscht werden, z. B. durch Adsorption von Polymeren oder durch Dialyse wasserlöslicher Stabilisatoren.

(3) Substanzen, die in die Ubidecarenon-Nanopartikel eingearbeitet werden sollen wie z. B. lipophile Arzneistoffe oder andere biologisch aktive Stoffe, können je nach physikochemischen Eigenschaften mit dem Ubidecarenon zusammen geschmolzen werden oder in der Ubidecarenon-Schmelze vor der Emulgierung gelöst, solubilisiert oder dispergiert werden.

(4) Die wäßrige Phase, die u. a. Stabilisatoren, Isononisierungsreagenzien, Puffersubstanzen, Elektrolyte, Kryoprotektiva und/oder Konservierungsmittel enthalten kann, wird auf ungefähr die gleiche Temperatur wie die Ubidecarenon-Schmelze erwärmt und wird dann zur Ubidecarenon-Schmelze gegeben.

(5) Die wäßrige Phase und die Ubidecarenon-Schmelze werden bei Temperaturen oberhalb des Schmelzpunktes von Ubidecarenon bzw. der Mischung aus Ubidecarenon und einem oder mehreren anderer Substanzen vordispergiert, z. B. durch Schütteln, Rühren, Ultraschallbehandlung oder mit einem Rotor-Stator-Dispergierer (z. B. Ultra Turrax). Bei gut dispergierbaren Systemen kann dieser Schritt entfallen.

(6) Die (vordispergierte) Ubidecarenon-Schmelze wird in der wäßrigen Phase bei Temperaturen oberhalb des Schmelzpunktes von Ubidecarenon bzw. der Mischung aus Ubidecarenon und einem oder mehreren anderer Substanzen emulgiert. Die Emulgierung findet vorzugsweise mit einem Hochdruckhomogenisator (z. B. Spalthomogenisator, French Pressure Cell oder Microfluidizer) oder durch Ultraschallbehandlung (z. B. mittels Ultraschallpfeifen) statt; sie ist allerdings auch mit anderen Methoden wie z. B. durch hochtouriges Rühren oder mit einem Rotor-Stator-Dispergierer möglich. Die Emulgierart bestimmt maßgeblich die Teilchengröße der Ubidecarenon-Partikel.

(7) Nach Homogenisierung kann die erhaltene feine Dispersion weiterverarbeitet werden. Zur Weiterverarbeitung zählen beispielsweise die (Steril-)Filtration, der nachträgliche Austausch von Emulgatoren z. B. durch Dialyse und die Oberflächenmodifizierung z. B. durch Adsorption von Polymeren.

(8) Die Sterilisation der nanopartikulären Ubidecarenon-Dispersionen kann neben der aseptischen Herstellung mit anschließender Sterilfiltration auch nach anderen Verfahren, die in den Arzneibüchern beschrieben sind, z. B. durch Autoklavieren bei 121°C/2 bar, oder nach sonstigen anerkannten Verfahren erfolgen.

(9) In einem weiteren sich der Herstellung anschließenden Schritt kann auch die wäßrige Phase entfernt oder zumindest volumenmäßig reduziert werden, z. B. durch Lyophilisation (Gefriertrocknung), Dialyse oder Ultrafiltration. Bei der Gefriertrocknung empfiehlt sich der Zusatz kryoprotektiver Reagenzien wie z. B. Glucose, Lactose, Trehalose und Saccharose.

(10) Die Dispersion der Ubidecarenon-Nanopartikel sowie auch deren Lyophilisat können zu anderen Darreichungsformen weiterverarbeitet werden. Beispielsweise kann die Dispersion durch Zusatz eines Gelbildners zur äußeren Phase in ein Gel zur topischen Applikation verarbeitet werden. Das Lyophilisat kann beispielsweise in Kapseln gefüllt oder zu Tabletten verpreßt werden.

Die Stabilisierung der Ubidecarenon-Nanopartikel kann durch Zusatz amphiphiler Substanzen, wie z. B. ionische und nichtionische Tenside, erreicht werden, wobei physiologisch unbedenkliche Komponenten bevorzugt werden. Zu den geeigneten Stabilisatoren gehören insbesondere tierische, pflanzliche und synthetische Phospholipide und ihre hydrierten Derivate; Sphingolipide und Glykosphingolipide; physiologische Galensalze wie Natriumcholat, Natriumdehydrocholat, Natriumdeoxycholat, Natriumglykocholat und Natriumtaurocholat; Sterole wie Cholesterin und Cholesterin-Derivate; gesättigte und ungesättigte Fettsäuren sowie ihre Salze; gesättigte und ungesättigte Fetalkohole und ihre Ester und Ether; ethoxylierte Fettsäuren und Fetalkohole sowie ihre Ester und Ether; Alkylarylpolyetheralkohole wie z. B. Tyloxapol; Zuckerester und -ether sowie Zuckerkalkohole von Fettsäuren oder Fettalkonolen; Sorbitanester und -ether sowie deren ethoxylierte Derivate; partielle Fettsäure-Glyceride wie Mono- und Diglyceride sowie deren acetylierte und ethoxylierte Derivate; synthetische, biokompatible Polymere wie Block-Copolymere des Polyethylen- und Polypropylenoxids vom Typ der Poloxamere und Poloxamine; Aminosäuren, Polypeptide und Proteine wie z. B. Albumin und Gelatine; oder eine Mischung aus zwei oder mehreren dieser Komponenten. Auch Peptisatoren wie z. B. Aluminiumchlorid, Natriumcitrat und Natriumpyrophosphat können als Stabilisatoren verwendet werden.

In Abhängigkeit der physikochemischen Eigenschaften der eingesetzten Stabilisatoren und ihrer Konzentration kann die Koexistenz verschiedener anderer kolloidaler Strukturen wie z. B. Mizellen, Mischnizellen und Vesikel in der wäßrigen Phase neben den Ubidecarenon-Nanopartikeln nicht ausgeschlossen werden.

Substanzen wie z. B. Arzneistoffe, Impfstoffe und Vitamine, die sich für die Einarbeitung in Ubidecarenon-Nanopartikel besonders eignen, weisen im allgemeinen eine schlechte Wasserlöslichkeit, eine hohe Lipophilie und/oder eine geringe Bioverfügbarkeit auf. Zur Einarbeitung relativ hydrophiler Substanzen ist es empfehlenswert, diese in lipophileren Derivaten zu überführen oder ihre Wasserlöslichkeit zu verringern, z. B. durch pH-Änderungen der wäßrigen Phase. Zu den geeigneten Substanzen zählen u. a. Antibiotika wie Fosfomycin.

Fosmidomycin und Rifapentin; Antihypertonika wie Minoxidil, Dihydroergotoxine und Endralazin; Antihypotonika wie Dihydroergotamin; Antimykotika wie Ketoconazol und Griseofulvin; Antiphlogistika wie Indometacin, Diclofenac, Ibuprofen, Ketoprofen und Pirprofen; Antiviralia wie Aciclovir, Vidarabin und Immunoglobuline; ACE-Hemmer wie Captopril und Enalapril; Betablocker wie Propranolol, Atenolol, Metoprolol Pindolol, Oxprenolol und Labetalol; Bronchodilatoren wie Ipratropiumbromid und Sotropipram; Calciumantagonisten wie Diltiazem, Flunarizin, Verapamil, Nifedipin, Nisoldipin und Nitrendipin; Herzglykoside wie Digitoxin, Digoxin, Methyldigoxin und Acetyldigoxin; Cephalosporine wie Ceftizoxim, Cefalexin, Cefalotin und Cefotaxim; Cytostatika wie Chloramphenicol, Cyclophosphamid, Chlorambucil, Cytarabin, Vincristin, Mitomycin C, Doxorubicin, Bleomycin, Cisplatin, Taxol, Paclitaxel und Estramustin; Hypnotika und Sedativa wie Flurazepam, Nitrazepam und Lorazepam; Psychopharmaka wie Oxazepam, Diazepam und Bromazepam; Steroidhormone wie Cortison, Hydrocortison, Prednison, Prednisolon, Dexamethason, Progesteron, Pregnanolon, Testosteron und Testosteronundecanoat; Vasodilatoren wie Molsidomin, Hydralazin und Dihydralazin; zerebralwirkende Vasodilatoren wie Dihydroergotoxin, Ciclonicotin und Vinca-min; fettlösliche Vitamine wie Vitamin A, E, D, K und ihre Derivate.

Die Vorteile der erfindungsgemäßen Ubidecarenon-Nanopartikel gegenüber herkömmlichen pharmazeutischen Darreichungsformen liegen in ihrer Struktur, ihren physikochemischen Eigenschaften und ihrer Partikelgröße begründet und stellen sich wie folgt dar:

- (1) Eine Verringerung der Partikelgröße auf den Nanometerbereich, die durch konventionelle Methoden wie Mahlen und Verreiben im allgemeinen nicht erreichbar ist, führt zu einer enormen Vergrößerung der spezifischen Oberfläche. Da die perorale Bioverfügbarkeit der schlecht wasserlöslichen Substanz Ubidecarenon von der Lösungsgeschwindigkeit des Stoffes im Gastrointestinaltrakt (GIT) abhängt, welche durch Vergrößerung der spezifischen Oberfläche beschleunigt wird, kann die Bioverfügbarkeit von Ubidecarenon durch die erfindungsgemäße Formulierung als Nanopartikel gesteigert werden.
- (2) Da die erfindungsgemäßen Ubidecarenon-Nanopartikel aufgrund der Umhüllung mit Stabilisatoren hydrophilisierte Grenzflächen aufweisen, besitzen sie eine gute Benetzbarkeit. Eine gute Benetzbarkeit der Partikel z. B. im GIT erleichtert die Auflösung der Substanz, so daß auch durch diese Eigenschaft die Bioverfügbarkeit günstig beeinflußt wird.
- (3) Da der Aggregatzustand der erfindungsgemäßen Ubidecarenon-Nanopartikel flüssig ist, wird für die Auflösung der Substanz keine Energie zur Überwindung von Kristallgitterkräften benötigt. Die Auflösung, und somit auch die Bioverfügbarkeit, ist deshalb im Vergleich zur kristallinen Substanz erleichtert.
- (4) Die Formulierung von Ubidecarenon als Nanopartikel gemäß der vorliegenden Erfindung ermöglicht die direkte parenterale Applikation der praktisch wasserunlöslichen Substanz unter Verzicht der Einarbeitung in ein Arzneistoffträgersystem. Die Nachteile herkömmlicher Drug Carrier wie z. B. Liposomen und Fettulsionen sowie polyme-

rische Mikro- und Nanopartikel können dadurch umgangen werden. Aufgrund der geringen Partikelgröße der erfundungsgemäßen Ubidecarenon-Nanopartikel können sie sogar intravenös ohne Emboliegefahr verabreicht werden.

(5) Die erfundungsgemäßen Nanopartikel aus der lipophilen Substanz Ubidecarenon können als Trägersystem für andere lipophile Arzneistoffe dienen. Arzneistoffbeladene Ubidecarenon-Nanopartikel können enteral, parenteral, pulmonal, okular und topisch appliziert werden.

(6) Die Oberflächeneigenschaften der Ubidecarenon-Nanopartikel können durch die Auswahl der als Stabilisatoren eingesetzten amphiphilen Komponenten, durch nachträgliche Modifizierung, z. B. durch Adsorption von Polymeren, sowie durch die Anbringung sogenannter "homing devices" wie beispielsweise monoklonale Antikörper oder Kohlenhydratketten gezielt variiert werden. Durch Oberflächenmodifizierung lassen sich die Bioverfügbarkeit und die Wirkstoffdistribution hinsichtlich des Ausmaßes und der Geschwindigkeit der Resorption, der Zirkulationszeit im Blut, des Transportes an den Wirkort sowie der Art der Wirkstoffverteilung beeinflussen. Außerdem läßt sich durch Oberflächenmodifizierung eine Aufnahme intravenös verabreichter arzneistoffbeladener sowie reiner Ubidecarenon-Nanopartikel durch das RES möglicherweise umgehen oder zumindest reduzieren, was in Hinsicht auf ein beabsichtigtes Drug Targeting relevant ist.

(7) Da die erzielbare Teilchengröße der erfundungsgemäßen Ubidecarenon-Nanopartikel unter 150 nm liegt, besitzen die Teilchen die Möglichkeit, das Blutkompartiment über die Endothelensterungen zu verlassen. Eingearbeitete Arzneistoffe können auf diese Weise gezielt zu extravasalen Wirkorten transportiert werden.

(8) Die Freisetzung eingearbeiteter Arzneistoffe aus den Ubidecarenon-Nanopartikeln kann durch die Auswahl der als Stabilisatoren eingesetzten amphiphilen Substanzen, die den Partikelkern umgeben, kontrolliert werden. Im Vergleich zu Arzneistoffträgern auf Emulsionsbasis besitzen die Ubidecarenon-Nanopartikel den Vorteil, daß sie im Blut langsamer abgebaut werden als die Triglyceride der Fettulsionen, so daß ein Retardierungseffekt erzielt werden kann.

(9) Das Herstellungsverfahren, das der Erfindung zugrunde liegt, ist ohne kostenintensiven technischen Aufwand leicht handhabbar und liefert reproduzierbare Ergebnisse. Das Produkt liegt zunächst in einer wässrigen Dispersion vor, so daß die Gefahr von Staubexplosionen oder gesundheitsschädliche Risiken durch Staubinhaltung, wie sie bei der Herstellung extrem feiner, mikronisierter Pulver zumeist bestehen, ausgeschlossen werden kann.

(10) Die Herstellung der erfundungsgemäßen Ubidecarenon-Nanopartikel ist ohne Anwendung toxisch bedenklicher Hilfsstoffe, wie z. B. chlorierte Kohlenwasserstoffe oder andere Lösungsmittel, durchführbar und ist mit rein physiologischen Zusätzen möglich. Ubidecarenon selbst ist als endogener Stoff untoxisch, so daß die Ubidecarenon-Nanopartikel auch bei Verwendung als Arzneistoffträgersystem in relativ hoher Konzentration eingesetzt werden können.

(11) Ubidecarenon-Nanopartikel können als wäßrige Dispersion angewendet, aber auch in Form der Dispersion oder als lyophilisiertes Pulver zu anderen Darreichungsformen verarbeitet werden, so daß sich ein weites Einsatzgebiet ergibt. Für eine Weiterverarbeitung sei hier beispielsweise die Herstellung eines Hydrogels zur topischen Anwendung durch Zusatz eines Gelbildners zur wäßrigen Ubidecarenon-Dispersion erwähnt.

Die Erfindung wird in den nachfolgenden Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

3,0 g Ubidecarenon werden in einem Temperiergefäß bei 70°C geschmolzen. In der Schmelze werden 1,8 g Lecithin (Phospholipon 100, Nattermann) durch Ultraschallbehandlung (Soniprep, MSE) dispergiert. Zur Ubidecarenon/Lecithin-Dispersion werden 95,2 g auf 70°C erwärmtes bidestilliertes Wasser gegeben. Die warme Mischung wird mit einem Rotor-Stator-Dispergierer (Ultra Turrax) während 120 Sekunden vordispergiert. Die Vordispersion wird in einem Hochdruckhomogenisator vom Typ Microfluidizer (Microfluidics Corp.), der in ein auf 70°C temperiertes Wasserbad eingetaucht ist, bei einem Druck von ungefähr 900 bar 10 Minuten lang homogenisiert. Die erhaltene Dispersion wird zum Abkühlen bei Raumtemperatur stehengelassen.

Die mit Hilfe der Photonenkorrelationsspektroskopie (PCS; Zetasizer 3, Malvern) gemessene mittlere Teilchengröße (Anzahlverteilung) der Ubidecarenon-Nanopartikel beträgt 102,5 nm.

Beispiel 2

3,0 g Ubidecarenon werden in einem Temperiergefäß bei 70°C geschmolzen. In der Schmelze werden 1,5 g Lecithin (Phospholipon 100, Nattermann) durch Ultraschallbehandlung (Soniprep, MSE) dispergiert. 300 mg Natriumglykocholat werden in 95,2 g bidestilliertem Wasser gelöst und die Lösung auf 70°C erwärmt. Die erwärmte wäßrige Phase wird zur Ubidecarenon/Lecithin-Dispersion gegeben. Die warme Mischung wird mit einem Rotor-Stator-Dispergierer (Ultra Turrax) während 120 Sekunden vordispergiert. Die Vordispersion wird in einem Hochdruckhomogenisator vom Typ Microfluidizer (Microfluidics Corp.), der in ein auf 70°C temperiertes Wasserbad eingetaucht ist, bei einem Druck von ungefähr 900 bar 10 Minuten lang homogenisiert. Die erhaltene Dispersion wird zum Abkühlen bei Raumtemperatur stehengelassen.

Die mittels PCS gemessene mittlere Teilchengröße (Anzahlverteilung) beträgt 68,5 nm. Die Ubidecarenon-Nanopartikel weisen eine enge Teilchengrößenverteilung auf (Abb. 1). Abb. 2 zeigt zum Vergleich die mit Hilfe der Laser-Diffraktion (Mastersizer, Malvern) ermittelte Teilchengrößenverteilung von Ubidecarenon-Pulver, das als Ausgangsmaterial für die Herstellung der Nanopartikel diente. Für die Messung wurde das Pulver in wäßriger 0,3%iger Natriumglykocholat-Lösung dispergiert. Die Partikelgrößenverteilung des Pulvers reicht vom unteren Mikrometerbereich bis in den Millimeterbereich hinein, kann aber vom Gerät aufgrund des limitierten Meßbereichs (bis 600 µm) nicht komplett erfaßt werden. Die mittlere volumenbezogene Teilchengröße des erfaßten Meßbereichs wurde zu 237,5 µm ermittelt.

Beispiel 3

Zur Einschätzung der Lagerstabilität der wäßrigen Ubidecarenon-Dispersionen, die gemäß der Beispiele 1 und 2 hergestellt wurden, ist die Partikelgröße der bei 4°C gelagerten Dispersionen in bestimmten Zeitabständen während 30 Monaten mittels PCS bestimmt worden. Der Verlauf der Partikelgrößenentwicklung über die Zeit ist für die Ubidecarenon-Nanopartikel der Beispiele 1 und 2 in Abb. 3 dargestellt. Die mittlere Partikelgröße ändert sich während des Beobachtungszeitraumes von 30 Monaten praktisch nicht. Die Ubidecarenon-Nanopartikel weisen somit eine ausgezeichnete Lagerstabilität auf.

Beispiel 4

3,0 g Ubidecarenon werden in einem Temperiergefäß bei 70°C geschmolzen. In der Schmelze werden 1,8 g Lecithin (Phospholipon 100, Nattermann) durch Ultraschallbehandlung (Soniprep, MSE) dispergiert. 380 mg Natriumglykocholat werden in 94,8 g bidestilliertem Wasser gelöst und die Lösung auf 70°C erwärmt. Die erwärmte wäßrige Phase wird zur Ubidecarenon/Lecithin-Dispersion gegeben. Die warme Mischung wird mit einem Rotor-Stator-Dispergierer (Ultra Turrax) während 120 Sekunden vordispergiert. Die Vordispersion wird in einem Hochdruckhomogenisator vom Typ Microfluidizer (Microfluidics Corp.), der in ein auf 70°C temperiertes Wasserbad eingetaucht ist, bei einem Druck von ungefähr 900 bar 10 Minuten lang homogenisiert. Die erhaltene Dispersion wird zum Abkühlen bei Raumtemperatur stehengelassen.

Die mittels PCS gemessene mittlere Teilchengröße (Anzahlverteilung) beträgt 69,9 nm. In Abb. 4 ist der Verlauf der Partikelgrößenzerkleinerung im Microfluidizer in Abhängigkeit von der Dispergierzeit dargestellt. Dazu wurden während des Homogenisierens in Abständen von jeweils 60 Sekunden Proben für die Partikelgrößenmessung gezogen. Mit zunehmender Homogenisierzeit nimmt die Teilchengröße der Ubidecarenon-Partikel ab. Die Kurve zeigt einen asymptotischen Verlauf, d. h. bei Erreichen einer bestimmten Partikelgröße ist diese auch durch weitere Homogenisierzyklen nicht mehr zu verkleinern.

Abb. 5 zeigt eine transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme eines gefriergebrochenen Replikums der erhaltenen Dispersion. Die Ubidecarenon-Nanopartikel sind überwiegend rund. Das amorphe Partikelinnere deutet auf einen amorphen Zustand, d. h. entweder amorph fest oder amorph flüssig, des Ubidecarenons hin.

Beispiel 5

2,5 g Ubidecarenon werden in einem Temperiergefäß bei 70°C geschmolzen. In der Schmelze werden 450 mg Lecithin (Phospholipon 100, Nattermann) durch Ultraschallbehandlung (Soniprep, MSE) dispergiert. 210 mg Natriumglykocholat werden in 46,8 g bidestilliertem Wasser gelöst und die Lösung auf 70°C erwärmt. Die erwärmte wäßrige Phase wird zur Ubidecarenon/Lecithin-Dispersion gegeben. Durch 120minütige Beschallung mit Ultraschall (Soniprep, MSE) bei 70°C wird eine feine Dispersion aus Ubidecarenon-Nanopartikeln erhalten. Nach dem Abkühlen der Dispersion bei Raumtemperatur wird verdampftes Wasser ersetzt. Die Dispersion wird zur Entfernung von Metallabrieb der

Ultraschallpfeife 20 Minuten bei 4000 U/min in einer Laborzentrifuge zentrifugiert.

Die Bestimmung der Partikelgrößenverteilung mit Hilfe der Laser-Diffraktometrie (Mastersizer, Malvern) ergibt, daß alle Partikel der hergestellten Ubidecarenon-Dispersion unter 0,83 µm liegen (Abb. 6). Nach dreijähriger Lagerung weisen die Ubidecarenon-Nanopartikel einen mittleren PCS-Teilchendurchmesser von 172,6 nm auf.

Beispiel 6

4,0 g Ubidecarenon werden in einem Temperiergefäß bei 70°C geschmolzen. In der Schmelze werden 2,4 g Lecithin (Phospholipon 100, Nattermann) durch Ultraschallbehandlung (Soniprep, MSE) dispergiert. 500 mg Natriumglykocholat werden in 33,1 g bidestilliertem Wasser gelöst und die Lösung auf 70°C erwärmt. Die erwärmte wäßrige Phase wird zur Ubidecarenon/Lecithin-Dispersion gegeben. Die warme Mischung wird mit Ultraschall (Soniprep, MSE) während 3 Minuten vordispergiert. Die Vordispersion wird in einem auf 80°C temperierten Hochdruckhomogenisator vom Typ Micron Lab 40 (APV Gaul in) homogenisiert (5 Zyklen bei 500 bar). Die erhaltene Dispersion wird zum Abkühlen bei Raumtemperatur stehengelassen.

Die mittels PCS gemessene mittlere Teilchengröße (Anzahlverteilung) beträgt 144 nm.

Beispiel 7

1,2 g Ubidecarenon werden in einem Temperiergefäß bei 70°C geschmolzen. 840 mg Tyloxapol werden in 38,0 g bidestilliertem Wasser unter Erwärmung auf 70°C gelöst. Die erwärmte wäßrige Phase wird zur Ubidecarenon-Schmelze gegeben. Die warme Mischung wird mit Ultraschall (Soniprep, MSE) während 3 Minuten vordispergiert. Die Vordispersion wird in einem auf 80°C temperierten Hochdruckhomogenisator vom Typ Micron Lab 40 homogenisiert (10 Zyklen bei 1200 bar). Die erhaltene Dispersion wird zum Abkühlen bei Raumtemperatur stehengelassen.

Die mittels PCS gemessene mittlere Teilchengröße (Anzahlverteilung) beträgt 67,3 nm.

Beispiel 8

Zur Charakterisierung des Aggregatzustandes der Ubidecarenon-Nanopartikel werden die Dispersionen der Beispiele 1, 2, 5, 6 und 7 mit Hilfe der Dynamischen Differenz-Kalorimetrie (Differential Scanning Calorimetry, DSC) untersucht. Dazu werden ca. 10 mg der jeweiligen Dispersion auf einer Mikrowaage in Standard-Aluminiumtiegel (Perkin Elmer) eingewogen. Die Proben werden in einem Differenz-Kalorimeter (DSC-2 C, Perkin Elmer) gegen einen leeren Aluminiumtiegel als Referenz mit einer Heizrate von 10°C/min über einen Temperaturbereich von 20–70°C vermessen. Unter gleichen experimentellen Bedingungen wird eine Eichgerade (Abb. 7) ermittelt, indem unterschiedliche Konzentrationen an kristallinem Ubidecarenon in Wasser dispergiert vermessen wird.

Abb. 8 zeigt die ermittelten DSC-Thermogramme der untersuchten Ubidecarenon-Nanopartikel im Vergleich zu einer 3%igen Dispersion von kristallinem Ubidecarenon. Im Gegensatz zum kristallinen Ubidecarenon, das einen deutlichen Schmelzpeak aufweist, zeigen die Ubidecarenon-Nanopartikel keine beobachtbare thermi-

sche Umwandlung in untersuchten Temperaturbereich. Diese Ergebnisse lassen auf einen amorphen, flüssigen Zustand der Ubidecarenon-Nanopartikel schließen.

Beispiel 9

Von der nach Beispiel 1 hergestellten wäßrigen Ubidecarenon-Dispersion wird ein Röntgenweitwinkel-Diffraktogramm aufgenommen. Die wäßrige Dispersion wird dazu in eine auf 20°C temperierte Meßzelle eingefüllt. Aufgrund der geringen Teilchengröße der Partikel und der relativ geringen Konzentration an Ubidecarenon in der Dispersion ist zu erwarten, daß eventuell vorhandene kristalline Anteile in den Dispersionen nur äußerst schwache Röntgenreflexe hervorrufen würden, die mit einer herkömmlichen Strahlungsquelle nicht detektierbar wären. Aus diesem Grund wurden die Röntgenmessungen mit Hilfe einer Synchrotronstrahlenquelle am Speicherring DORIS des Deutschen Elektronen Synchrotron (DESY), Hamburg, durchgeführt. Die Reflexe wurden im Bereich $1,7 < s < 2,8 \text{ nm}^{-1}$ aufgenommen, wobei $s = 2 \sin \theta / \lambda$. θ ist der Beugungswinkel und λ stellt die Wellenlänge der Röntgenstrahlung (0,15 nm) dar.

In Abb. 9 sind die Weitwinkel-Diffraktogramme der pulverisierten Rohsubstanz Ubidecarenon (9.a) und der Ubidecarenon-Dispersion aus Beispiel 1 (9.b) wiedergegeben. Es zeigt sich, daß in der Dispersion keine Röntgenreflexe detektierbar sind, so daß gefolgert werden kann, daß das Ubidecarenon in der wäßrigen Dispersion röntgenamorph vorliegt.

Beispiel 10

1,2 g Ubidecarenon werden in einem Temperiergefäß bei 70°C geschmolzen. In der Schmelze werden 150 mg Lecithin (Phospholipon 100, Nattermann) durch Ultraschallbehandlung (Soniprep, MSE) dispergiert. 50 mg Natriumglykocholat werden in 38,7 g Deuteriumoxid (deuteriertes Wasser) gelöst und die Lösung auf 70°C erwärmt. Die erwärmte wäßrige Phase wird zur Ubidecarenon/Lecithin-Dispersion gegeben. Durch 60minütige Beschallung mit Ultraschall (Soniprep, MSE) bei 70°C wird eine feine Dispersion aus Ubidecarenon-Nanopartikeln erhalten. Die erhaltene Dispersion wird zum Abkühlen bei Raumtemperatur stehengelassen. Die mittels PCS gemessene mittlere Teilchengröße (Anzahlverteilung) beträgt 141,3 nm.

Zur Untersuchung des Aggregatzustandes der Ubidecarenon-Nanopartikel wird ein Protonen-Resonanz-Spektrum auf einem hochauflösenden NMR-Spektrometer (Bruker) aufgenommen. Unter den gewählten Versuchsbedingungen reagiert das Instrument selektiv auf Wasserstoff-Kerne in Molekülen, die im flüssigen bzw. gelösten Zustand vorliegen. Das erhaltene ^1H -NMR Spektrum ist in Abb. 10.c dargestellt. Zum Vergleich wurden die Spektren einer wäßrigen Natriumglykocholat-Lösung und einer Ubidecarenon-Kristallsuspension in wäßriger Natriumglykocholat-Lösung vor und nach Aufheizen über den Schmelzpunkt von Ubidecarenon aufgenommen. Bei dieser Ubidecarenon-Suspension sind die typischen Resonanzen des Ubidecarenons nur im aufgeschmolzenen Zustand zu erkennen. Das Spektrum der Suspension des kristallinen Ubidecarenons entspricht dem der wäßrigen Natriumglykocholat-Lösung (Abb. 10.a). Dagegen entspricht das Spektrum der mit deuteriertem Wasser hergestellten Ubidecarenon-Nanopartikel (Abb. 10.c) dem der aufge-

schmolzenen Ubidecarenon-Suspension (Abb. 10.b), so daß gefolgt werden kann, daß die Ubidecarenon-Nanopartikel flüssig sind.

Beispiel 11

160 mg Natriumglykocholat werden in 37,9 g bidestilliertem Wasser gelöst. In der Lösung werden 720 mg Lecithin (Lipoid S 100, Lipoid KG) durch mehrstündigiges Rühren (Magnetührer) dispergiert. 1,2 g Ubidecarenon werden in einem Temperiergefäß bei 70°C geschmolzen. Die auf 70°C erwärmte wässrige Phase wird zur Ubidecarenon-Schmelze gegeben und durch Ultraschallbehandlung wird eine Rohdispersion hergestellt, die in einem auf 80°C temperierten Hochdruckhomogenisator vom Typ Micron Lab 40 homogenisiert (10 Zyklen bei 1200 bar) wird. Die erhaltene Dispersion wird zum Abkühlen bei Raumtemperatur stehengelassen.

Beispiel 12

1,2 g Ubidecarenon werden in einem Temperiergefäß bei 70°C geschmolzen. In der Schmelze werden 720 mg Lecithin (Lipoid S 100, Lipoid KG) durch Ultraschallbehandlung (Soniprep, MSE) dispergiert und anschließend darin 40 mg Retinol (Vitamin A) gelöst. 160 mg Natriumglykocholat werden in 37,9 g bidestilliertem Wasser gelöst und die Lösung auf 70°C erwärmt. Die erwärmte wässrige Phase wird zur retinolhaltigen Ubidecarenon/Lecithin-Dispersion gegeben. Die warme Mischung wird mit Ultraschall (Soniprep, MSE) während 3 Minuten vordispergiert. Die Vordispersion wird in einem auf 80°C temperierten Hochdruckhomogenisator vom Typ Micron Lab 40 homogenisiert (10 Zyklen bei 1200 bar). Die erhaltene Dispersion wird zum Abkühlen bei Raumtemperatur stehengelassen.

Die mittels PCS gemessene mittlere Teilchengröße (Anzahlverteilung) beträgt 110,9 nm.

Beispiel 13

1,2 g Ubidecarenon werden in einem Temperiergefäß bei 70°C geschmolzen. In der Schmelze werden 720 mg Lecithin (Lipoid S 100, Lipoid KG) durch Ultraschallbehandlung (Soniprep, MSE) dispergiert und anschließend darin 40 mg Menadion (Vitamin K₃) gelöst. 160 mg Natriumglykocholat werden in 37,9 g bidestilliertem Wasser gelöst und die Lösung auf 70°C erwärmt. Die erwärmte wässrige Phase wird zur menadionhaltigen Ubidecarenon/Lecithin-Dispersion gegeben. Die warme Mischung wird mit Ultraschall (Soniprep, MSE) während 3 Minuten vordispergiert. Die Vordispersion wird in einem auf 80°C temperierten Hochdruckhomogenisator vom Typ Micron Lab 40 homogenisiert (10 Zyklen bei 1200 bar). Die erhaltene Dispersion wird zum Abkühlen bei Raumtemperatur stehengelassen.

Die mittels PCS gemessene mittlere Teilchengröße (Anzahlverteilung) beträgt 102,0 nm.

Abbildungen

Abb. 1

Mit Hilfe der Photonenkorrelationsspektroskopie ermittelte Teilchengrößenverteilung (Anzahl) der nach Beispiel 2 hergestellten Ubidecarenon-Nanopartikel.

Abb. 2

Mit Hilfe der Laser-Diffraktion ermittelte Teilchengrößenverteilung von Ubidecarenon-Pulver. Das Pulver

wurde zur Messung in wässriger 0,3%iger Natriumglykocholat-Lösung dispergiert.

Abb. 3

Lagerstabilität der Ubidecarenon-Nanopartikel aus den Beispielen 1 und 2: Entwicklung der mittleren Partikelgröße (PCS-Anzahlverteilung) über die Zeit.

Abb. 4

Homogenisierverlauf im Microfluidizer (Microfluidics Corp.): Einfluß der Homogenisierzeit auf die mittlere Partikelgröße der nach Beispiel 4 hergestellten Ubidecarenon-Nanopartikel.

Abb. 5

Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme eines gefriergebrochenen Replikums der nach Beispiel 4 hergestellten und ca. 9 Monate bei 4°C gelagerten Ubidecarenon-Nanopartikel. Der Balken entspricht einer Länge von 100 nm.

Abb. 6

Mit Hilfe der Laser-Diffraktometrie ermittelte Teilchengrößenverteilung der nach Beispiel 5 hergestellten Ubidecarenon-Nanopartikel.

Abb. 7

DSC-Eichgerade wässriger Ubidecarenon-Kristallsuspensionen.

Abb. 8

DSC-Thermogramme der nach Beispiel 1, 2, 5, 6 und 7 hergestellten Ubidecarenon-Nanopartikel im Vergleich zu einer 3%igen wässrigen Ubidecarenon-Kristallsuspension.

Abb. 9

Mit Synchrotronstrahlung ermittelte Röntgenweitwinkel-Diffraktogramme der gepulverten Rohsubstanz Ubidecarenon (a) und der Ubidecarenonpartikel-Dispersion aus Beispiel 1(b).

Abb. 10

Kernmagnetische Resonanz-Spektroskopie: 1 H-NMR Spektren

- a) einer wässrigen Natriumglykocholat-Lösung,
- b) einer über den Schmelzpunkt von Ubidecarenon erwärmten Suspension von pulverisiertem Rohmaterial Ubidecarenon in wässriger Natriumglykocholat-Lösung, und
- c) der Ubidecarenon-Nanopartikel aus Beispiel 10.

Patentansprüche

1. Partikel aus Ubidecarenon, dadurch gekennzeichnet, daß die Partikel einen Durchmesser von 10 nm bis 10 µm aufweisen und bei Raumtemperatur (20°C) in einem amorphen Zustand vorliegen.

2. Partikel aus Ubidecarenon, dadurch gekennzeichnet, daß die Partikel einen mittleren Durchmesser von 30 nm bis 300 nm aufweisen und bei Raumtemperatur (20°C) in einem amorphen Zustand vorliegen.

3. Partikel aus Ubidecarenon gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Aggregatzustand der Partikel bei Raumtemperatur (20°C) flüssig ist.

4. Ubidecarenon-Partikel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchen in destilliertem Wasser oder in einem wässrigen Medium mit Zusätzen wie Elektrolyten, Polyalien, Mono-, Di- und Polysacchariden, Isotonisierungsmitteln, Puffersubstanzen, Gefrierschutzmitteln (Kryoprotektiva) und Konservierungsmitteln dispergiert sind.

5. Ubidecarenon-Partikel nach einem der vorherge-

henden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung einen oder mehrere dispersionsstabilisierende Substanzen umfaßt.

6. Ubidecarenon-Partikel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die dispersionsstabilisierenden Substanzen tierische, pflanzliche und synthetische Phospholipide und ihre hydrierten Derivate; Sphingolipide und Glykosphingolipide; physiologische Gallensalze wie Natriumcholat, Natriumdehydrocholat, Natriumdeoxycholat, Natriumglykocholat und Natriumaurocholat; Sterole wie Cholesterin und Cholesterin-Derivate; gesättigte und ungesättigte Fettsäuren sowie ihre Salze; gesättigte und ungesättigte Fettalkohole und ihre Ester und Ether; ethoxylierte Fettsäuren und Fettalkohole sowie ihre Ester und Ether; Alkylarylpolyetheralkohole wie z. B. Tyloxapol; Zuckester und -ether sowie Zuckeralkohole von Fettsäuren oder Fettalkoholen; Sorbitanester und -ether sowie deren ethoxylierte Derivate; partielle Fettsäure-Glyceride wie Mono- und Diglyceride sowie deren acetylierte und ethoxylierte Derivate; synthetische, biokompatible Polymere wie Block-Copolymere des Polyethylen- und Polypropylenoxids vom Typ der Poloxamere und Poloxamine; Aminosäuren, Polypeptide und Proteine wie z. B. Albumin und Gelatine; Peptisatoren wie Aluminiumchlorid, Natriumcitrat und Natriumpyrophosphat umfassen.

7. Ubidecarenon-Partikel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberflächeneigenschaften der Teilchen modifiziert sind.

8. Ubidecarenon-Partikel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberflächeneigenschaften durch Adsorption von Polymeren wie Poloxameren, Poloxaminen, Tyloxapol, Polysacchariden, Polypeptiden und Proteinen modifiziert sind.

9. Ubidecarenon-Partikel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberflächeneigenschaften durch Austausch von Stabilisatoren nach sich der Herstellung anschließender Dialyse oder Ultrafiltration wasserlöslicher Dispersionsstabilisatoren und nachträgliche Zugabe von keinem, einem oder mehreren anderen Dispersionsstabilisatoren modifiziert sind.

10. Ubidecarenon-Partikel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Dispersion aseptisch hergestellt und/oder nach Herstellung mittels Sterilfiltration, Autoklavierung, nach anderen Verfahren der Arzneibücher oder nach sonstigen anerkannten Methoden sterilisiert wird.

11. Ubidecarenon-Partikel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Dispersionsmedium nach Herstellung ganz oder teilweise entfernt wird.

12. Ubidecarenon-Partikel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Dispersionsmedium durch Gefriertrocknung, Sprühtrocknung, Ultrafiltration oder Rotationsverdampfung ganz oder teilweise entfernt wird.

13. Ubidecarenon-Partikel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in die Teilchen ein oder mehrere Wirkstoffe eingearbeitet sind.

14. Ubidecarenon-Partikel nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß der oder die Wirkstoffe in den Teilchen gelöst, solubilisiert, dispergiert oder

an deren Oberfläche adsorbiert sind.

15. Verfahren zur Herstellung von Ubidecarenon-Partikeln nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Substanz Ubidecarenon in geschmolzenem Zustand in dem Dispersionsmittel (Wasser oder wäßriges Medium) dispergiert wird.

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß ein oder mehrere dispersionsstabilisierende Substanzen in Abhängigkeit ihrer physikochemischen Eigenschaften entweder in der Ubidecarenon-Schmelze und/oder in dem Dispersionsmedium gelöst oder dispergiert werden, bevor die Schmelze und die wäßrige Phase vereinigt werden.

17. Verfahren nach den Ansprüchen 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß in der Ubidecarenon-Schmelze ein oder mehrere Wirkstoffe gelöst, solubilisiert oder dispergiert werden, bevor die Schmelze und die wäßrige Phase vereinigt werden.

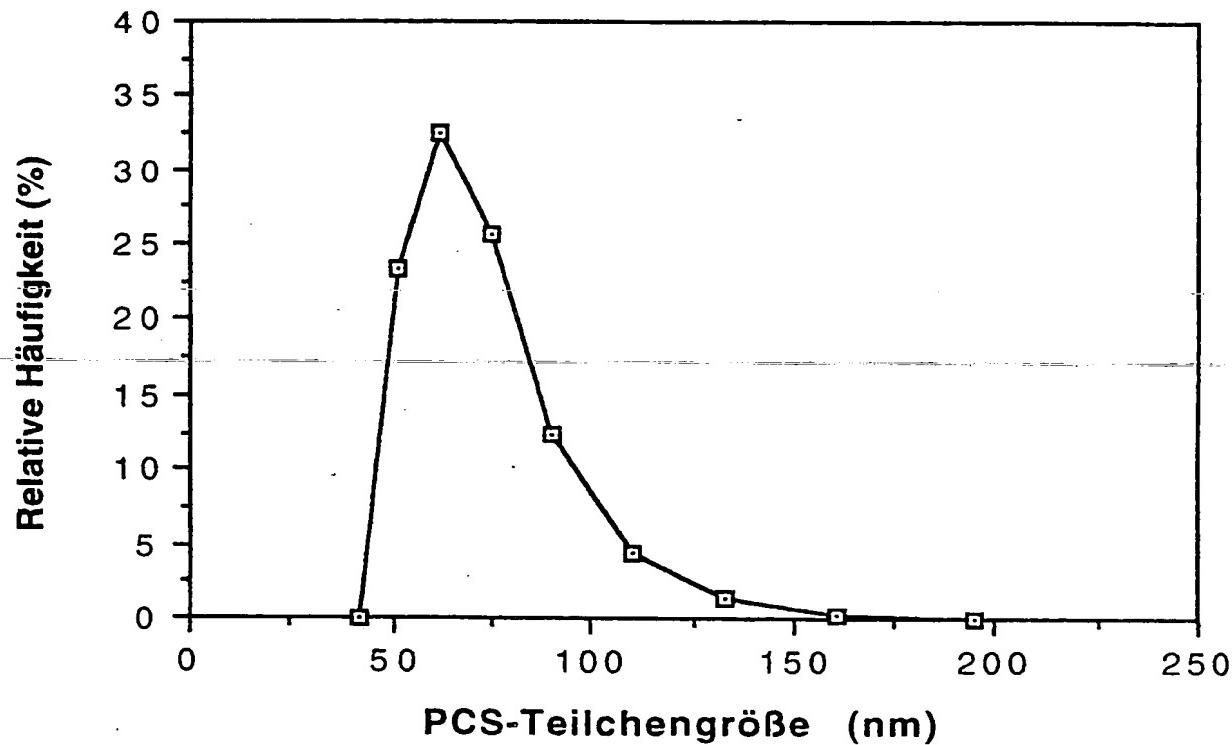
18. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Dispersionsmittel auf ungefähr die gleiche Temperatur wie die Ubidecarenon-Schmelze erwärmt wird, bevor die Schmelze und die wäßrige Phase vereinigt werden.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Dispergierung der Ubidecarenon-Schmelze und des Dispersionsmittels bei Temperaturen oberhalb Raumtemperatur (20°C), insbesondere oberhalb der Schmelztemperatur von Ubidecarenon bzw. oberhalb der Schmelztemperatur der Mischung aus Ubidecarenon und anderen Substanzen, erfolgt.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Dispergierung der Ubidecarenon-Schmelze und der wäßrigen Phase mittels Hochdruckhomogenisierung, Ultraschallbehandlung, Rotor-Stator-Zerteilung oder durch hochtouriges Rühren erfolgt.

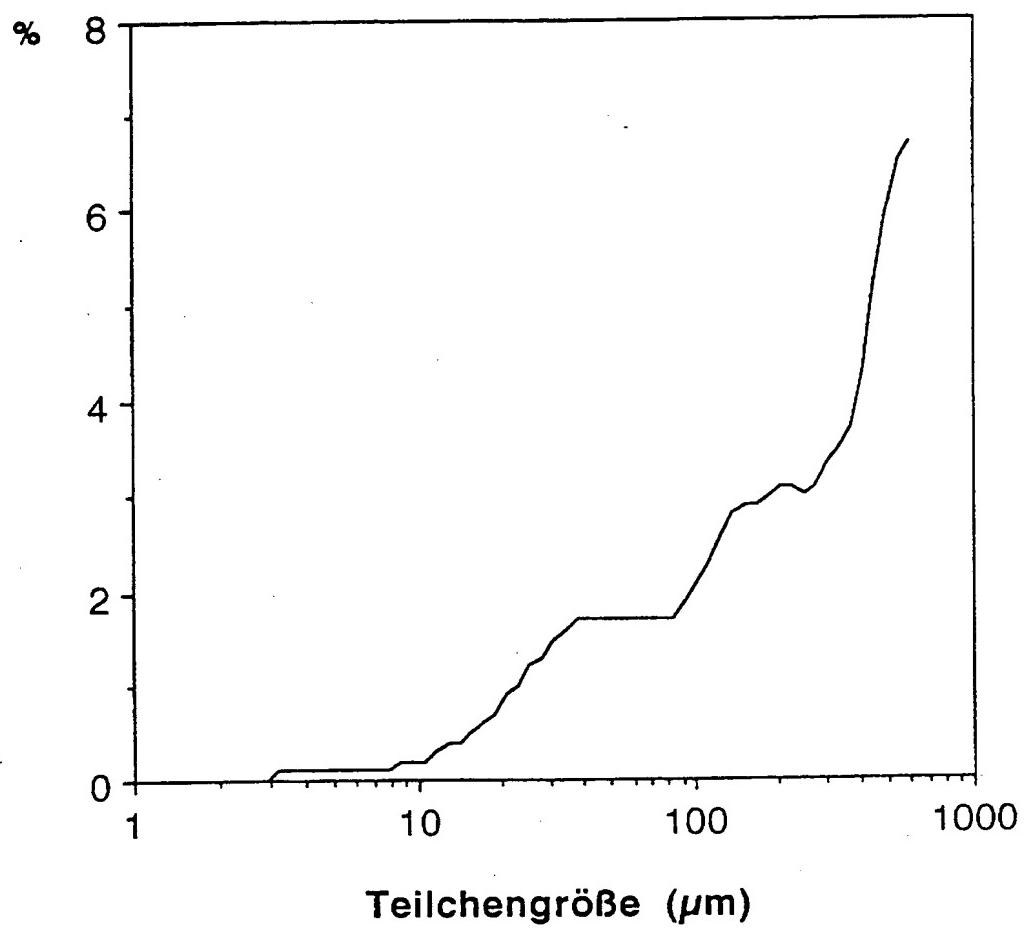
21. Verwendung der Ubidecarenon-Partikel gemäß den Ansprüchen 1 bis 14 in pharmazeutischen, diätetischen, lebensmitteltechnologischen, kosmetischen und veterinärmedizinischen Formulierungen zur parenteralen, oralen, peroralen, rektalen, nasalen, pulmonalen, okularen und topischen Applikation von Ubidecarenon bzw. von in den Ubidecarenon-Partikeln eingearbeiteten Wirkstoffen.

Hierzu 10 Seite(n) Zeichnungen

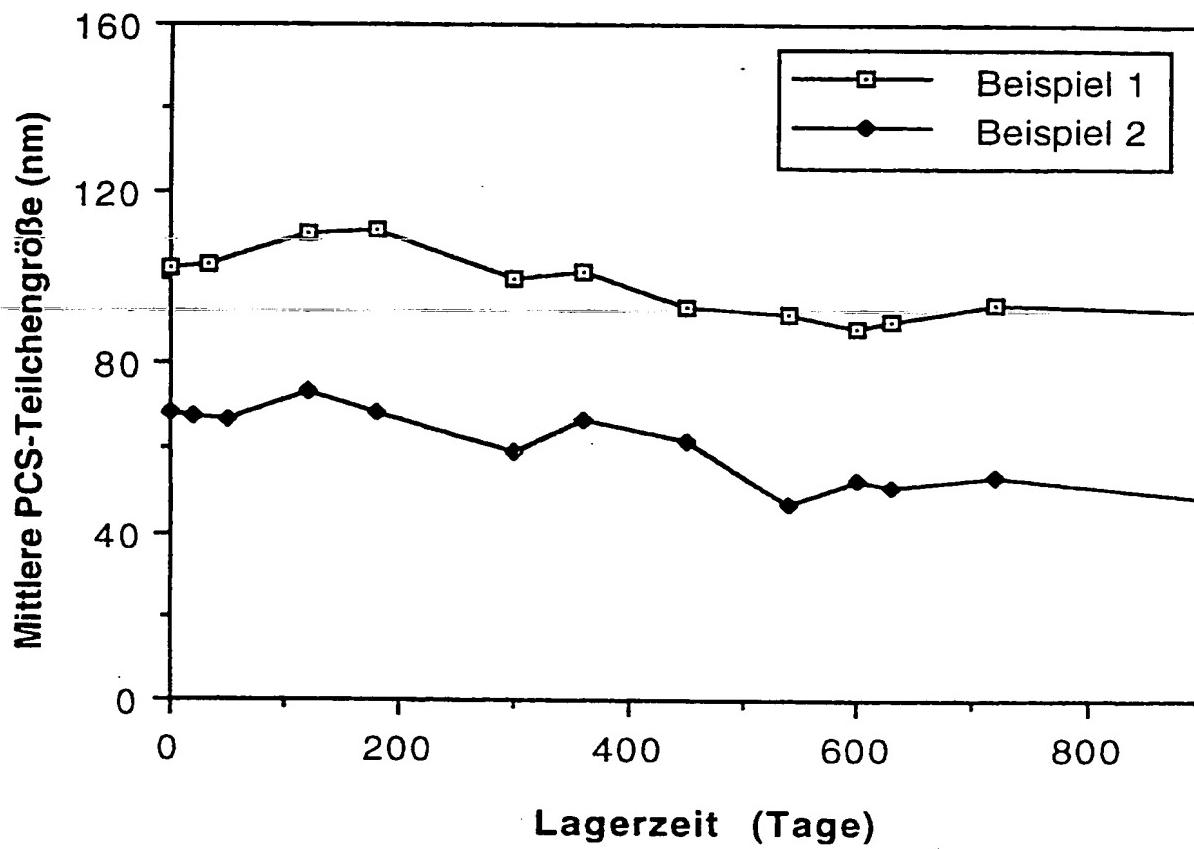


- Abb. 1 -

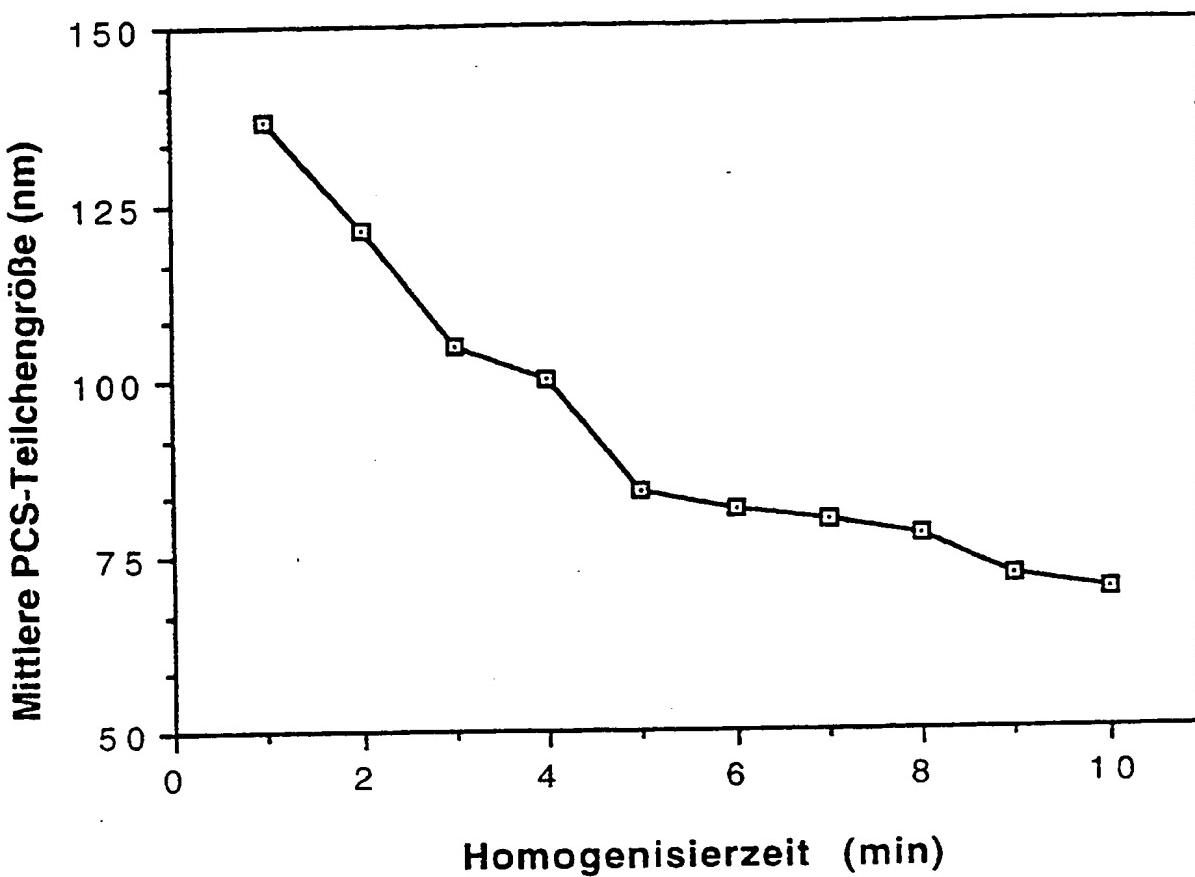
X



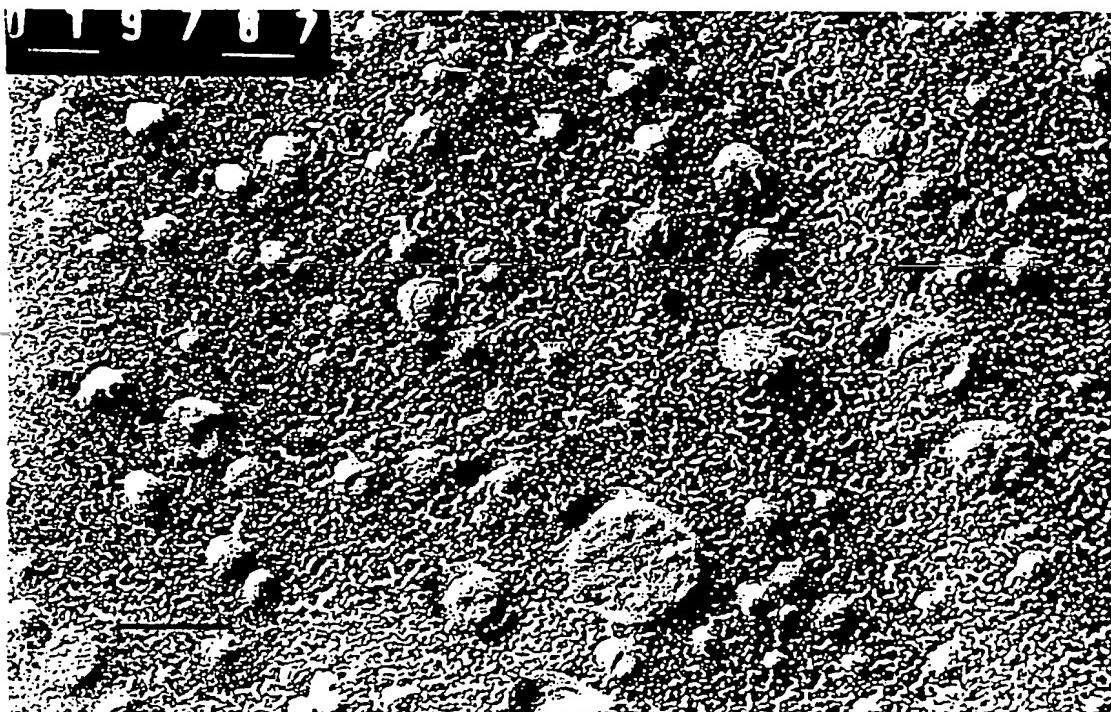
- Abb. 2 -



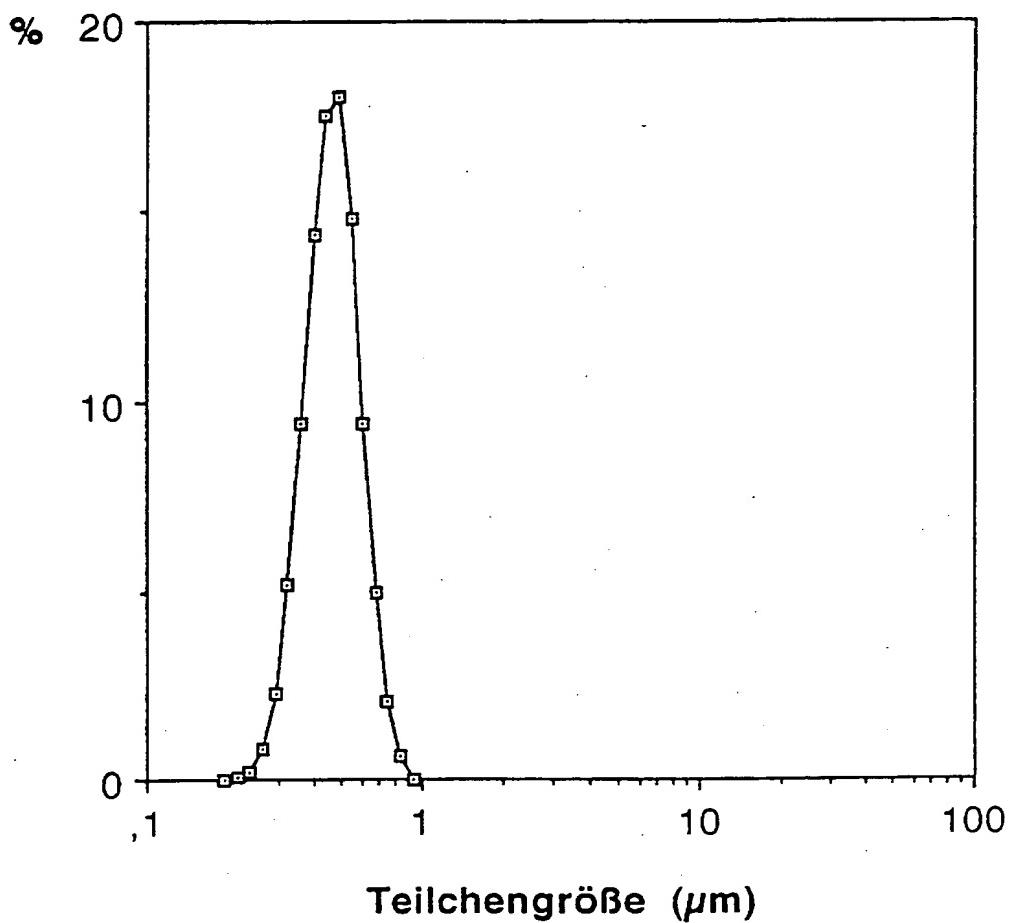
- Abb. 3 -



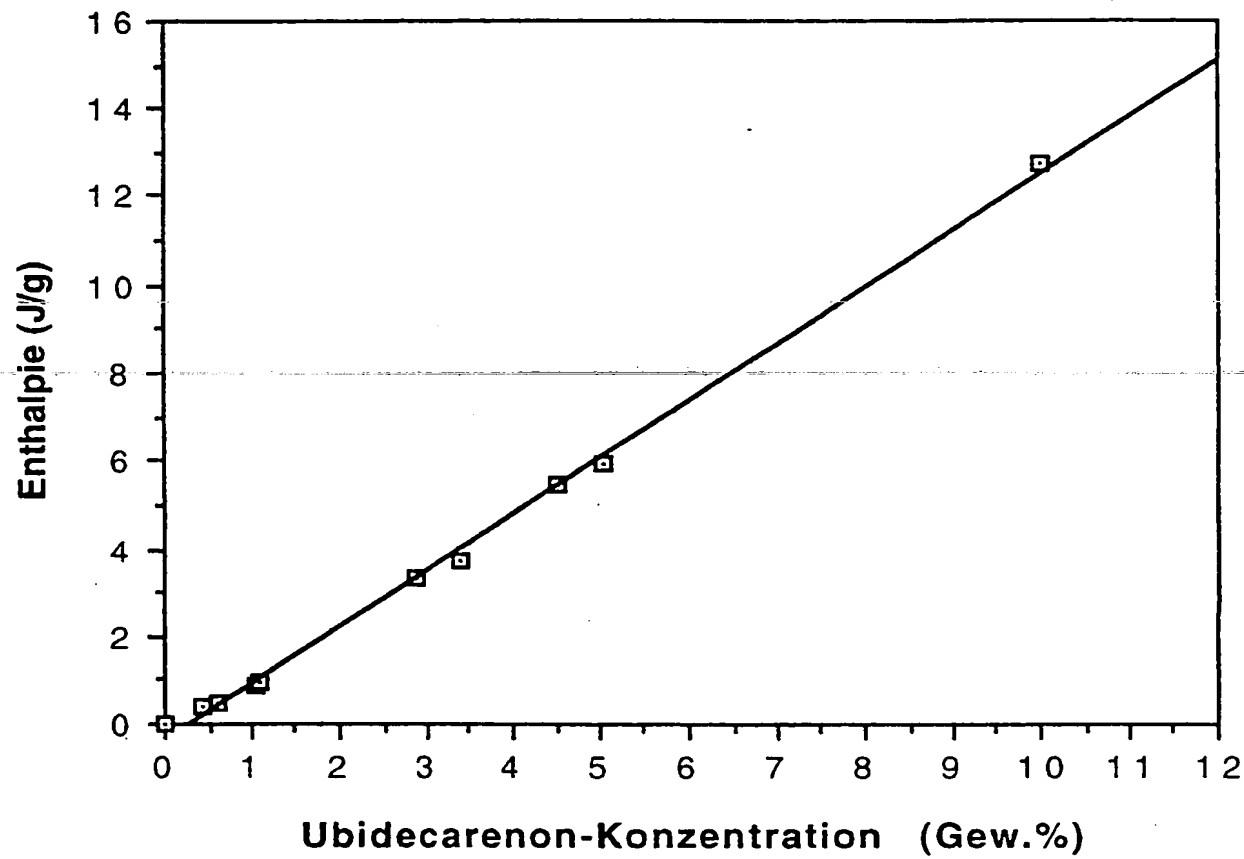
- Abb. 4 -



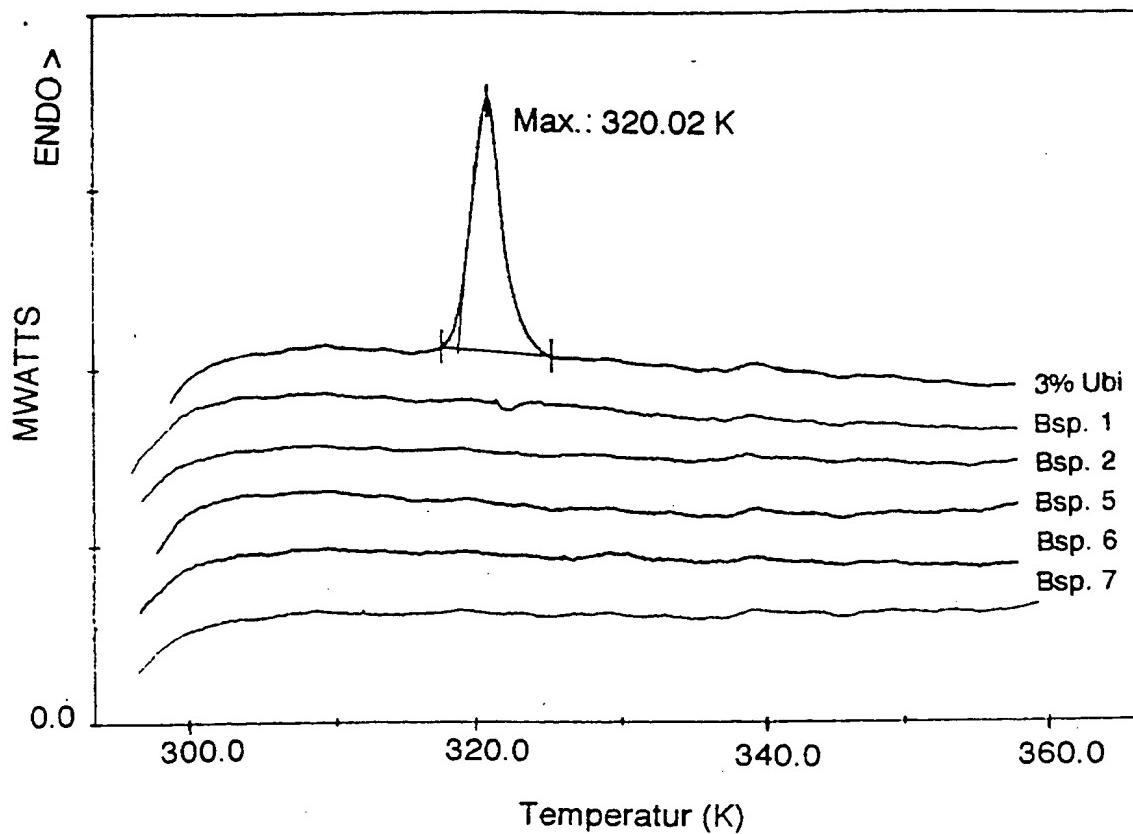
- Abb. 5 -



- Abb. 6 -

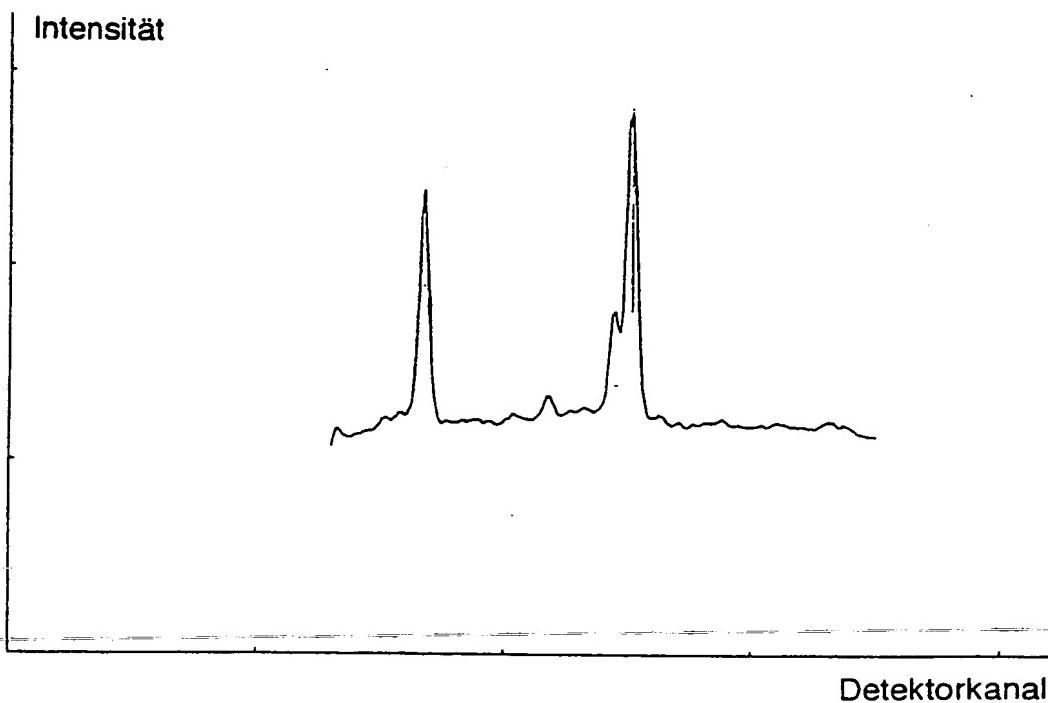


- Abb. 7 -

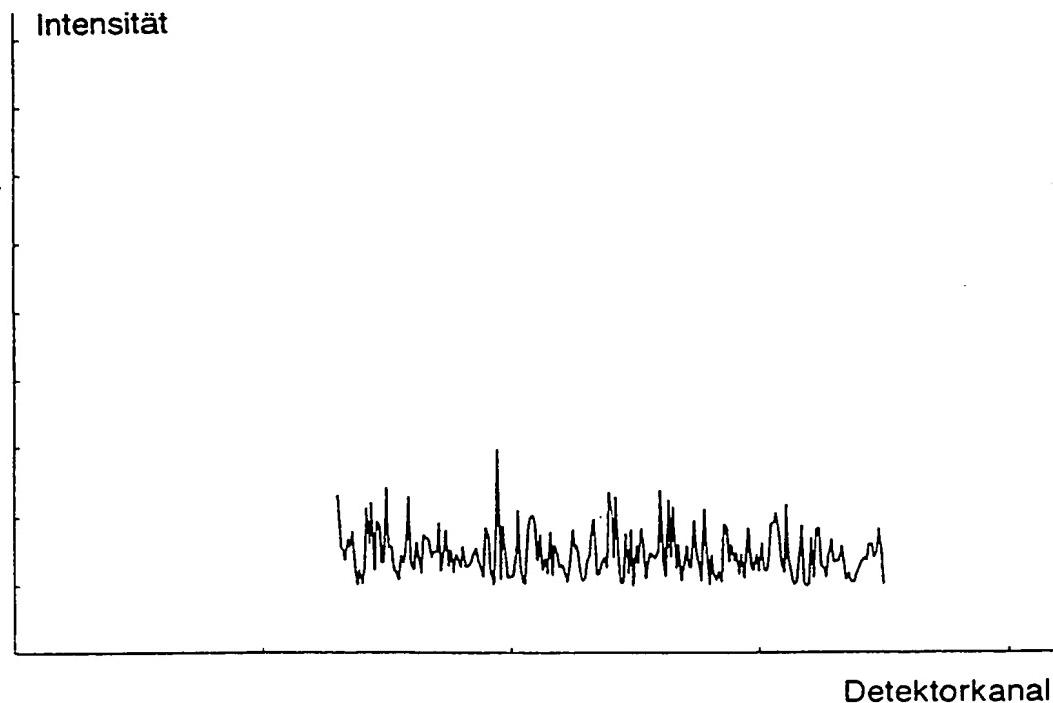


- Abb. 8 -

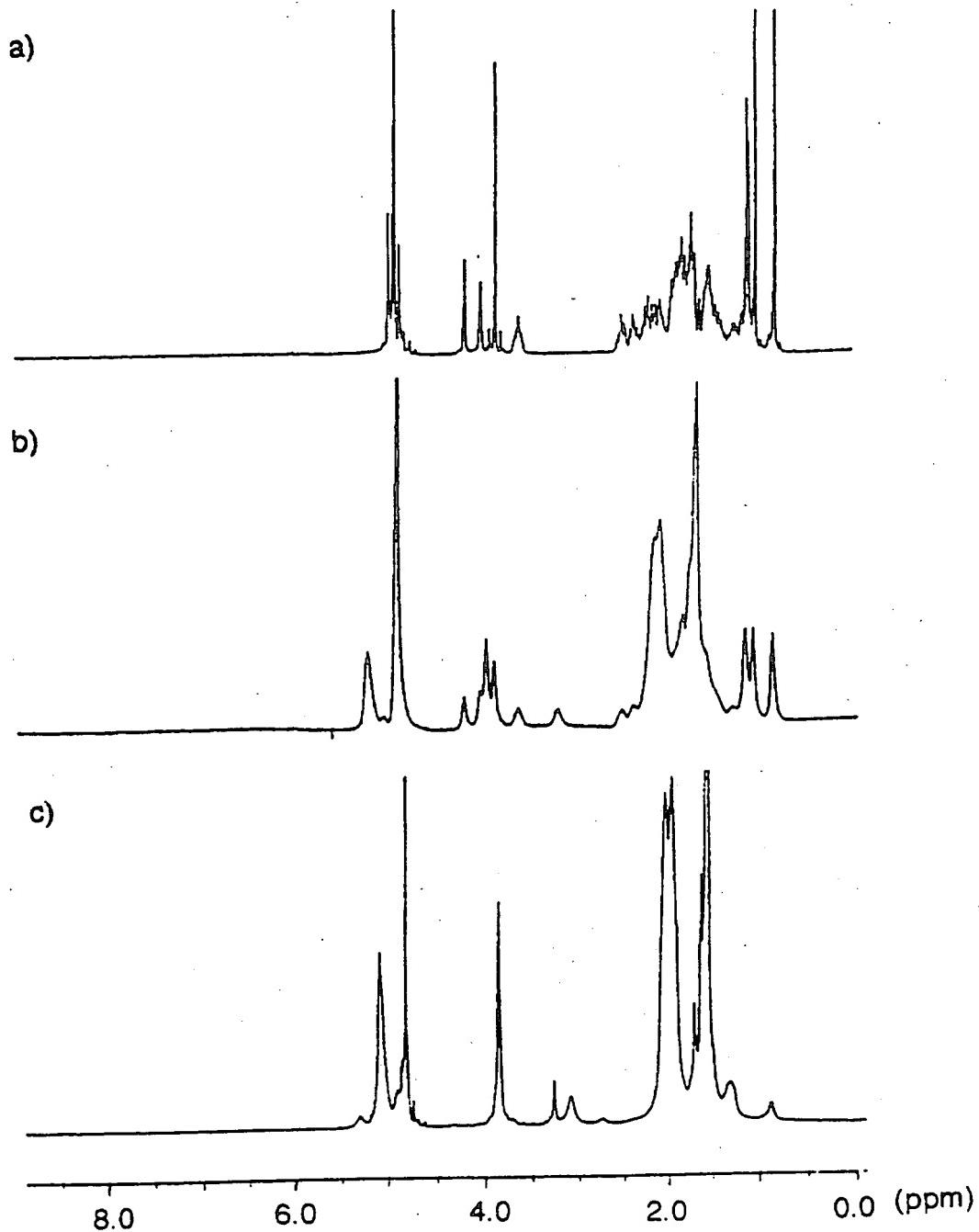
a)



b)



- Abb. 9 -



- Abb. 10 -